

# ACTA PÆDIATRICA

---

REDACTORES:

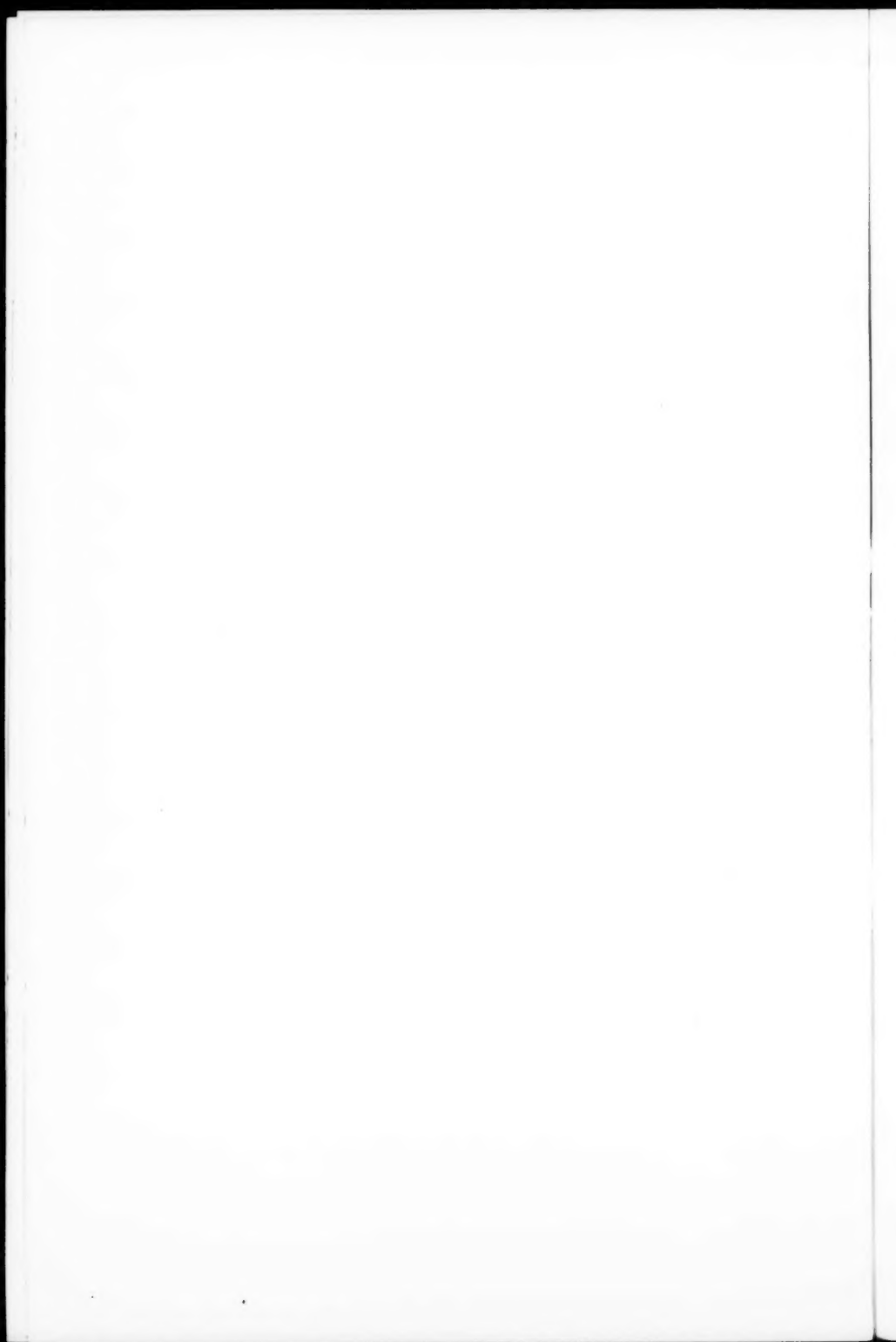
IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,  
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-  
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-  
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,  
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN  
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,  
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,  
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.  
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

VOL. XVI  
MCMXXXIII

---

*Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag*  
UPPSALA 1933





ACTA PÆDIATRICA. VOL. XVI

---

THE TRANSACTIONS  
OF THE  
THIRD INTERNATIONAL  
PÆDIATRIC CONGRESS

LONDON

JULY 20—JULY 22

1933



EDITED BY

ROBERT HUTCHISON,

M. D.

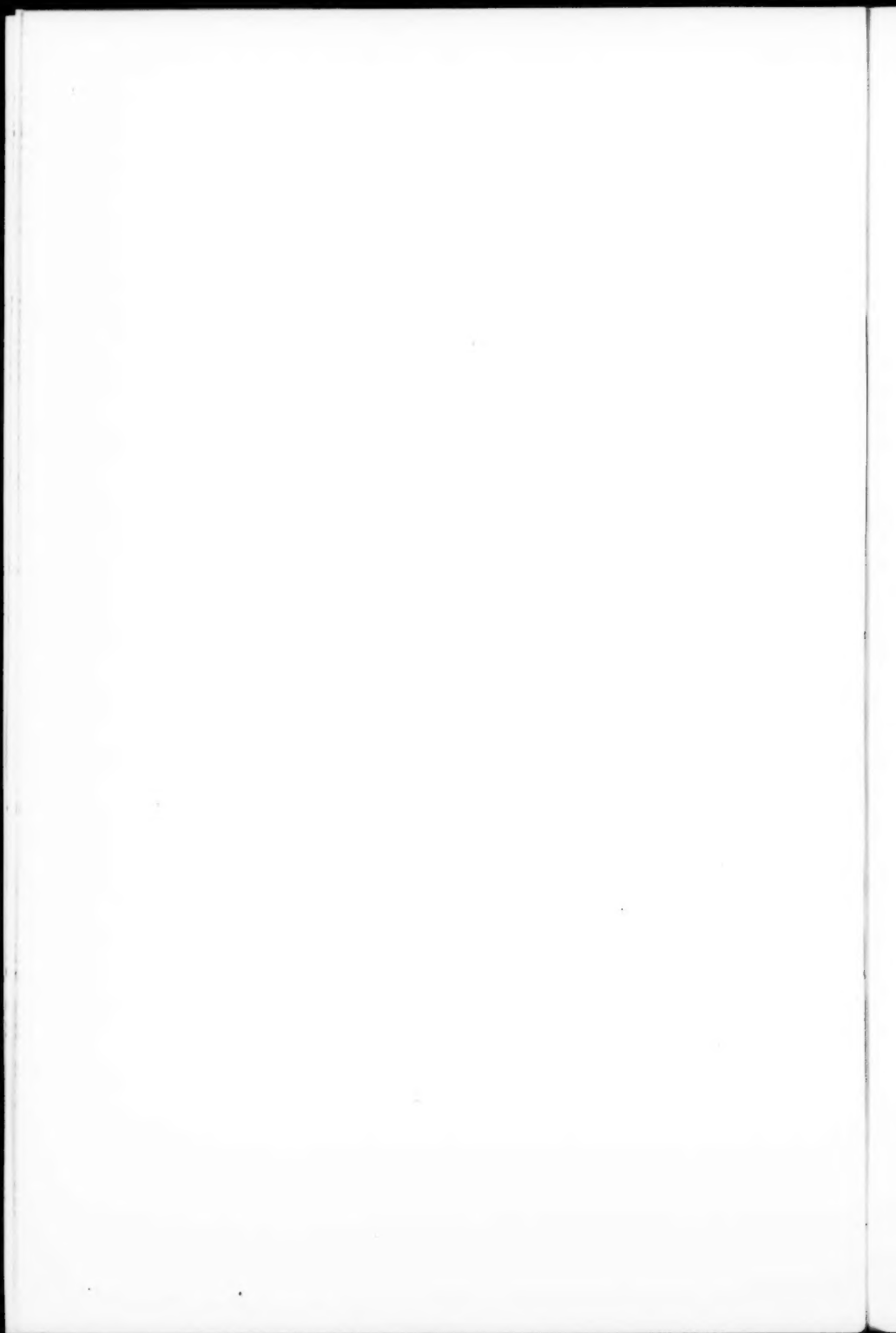
AND

ALAN MONCRIEFF,

M. D.

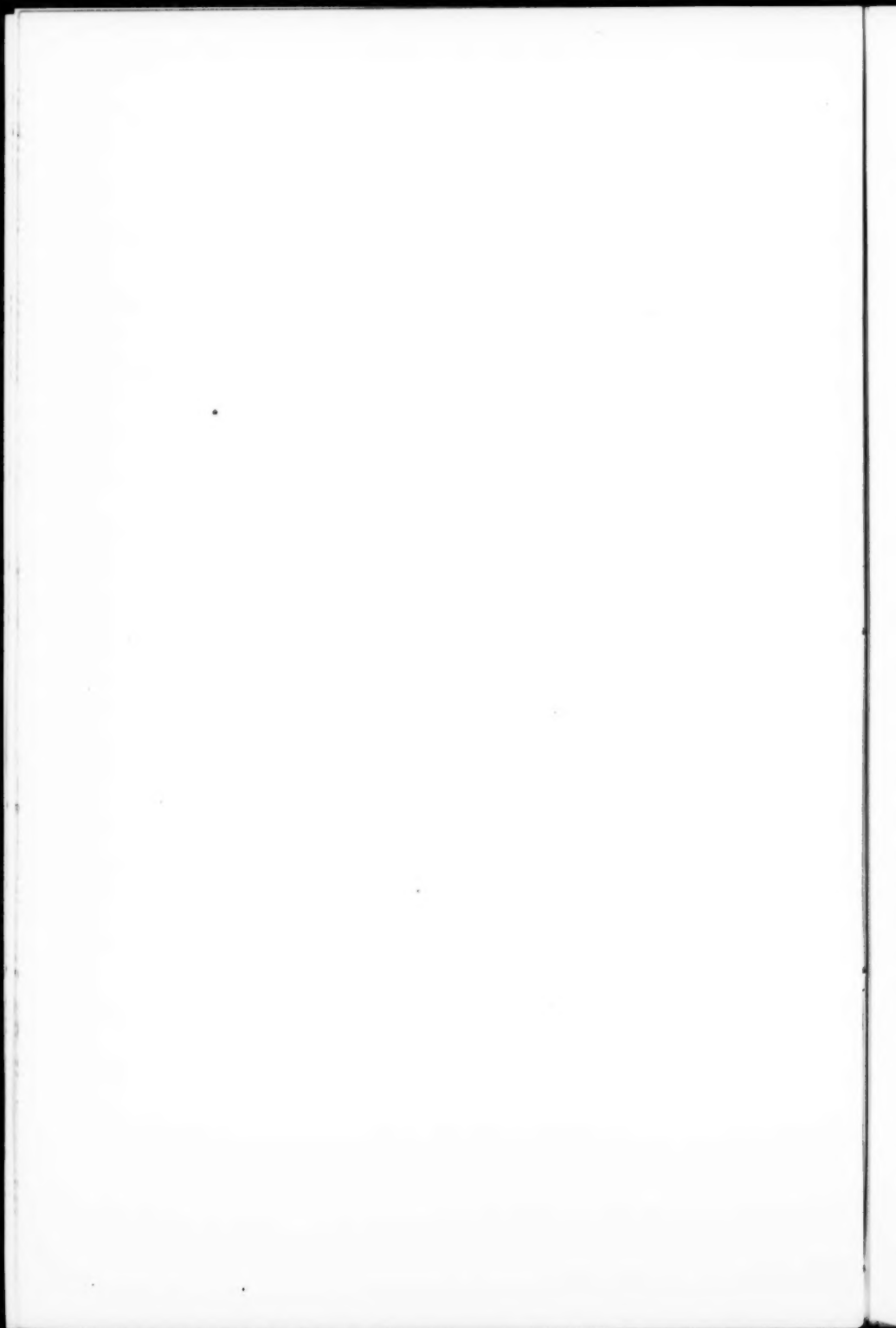
UPPSALA 1933

ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI-A.-B.



# CONTENTS.

	Page.
Committees of Congress . . . . .	V
Members of the National Committees . . . . .	VI
Official Delegates to Congress . . . . .	XV
Members attending Congress (arranged according to Countries)	XXVII
Meeting of National Committees, July 19 <sup>th</sup> . . . . .	XXIV
Election of Officers of Congress . . . . .	XXIV
Proposals for altering rules of Association and Congress	XXV
Proceedings of Juli 20 <sup>th</sup> . . . . .	XXIX
Opening of Congress by H. R. H. Duke of York . . .	XXIX
Subject of Discussion . . . . .	XXXII
Sectional Meetings . . . . .	XXXIII
Proceedings of July 21 <sup>st</sup> . . . . .	XXXV
Subject of Discussion . . . . .	XXXV
Sectional Meetings . . . . .	XXXV
Dinner of Congress & Reception by H. M. Government	XXXVII
Proceedings of July 22 <sup>nd</sup> . . . . .	
Sectional Meetings . . . . .	XXXVIII
Business Meeting of Members . . . . .	XXXIX
Locus of Fourth International Congress . . . . .	XXXIX
Rules of International Paediatric Association & Congress (as determined at London 1933) . . . . .	XLI
Scientific Proceedings (Discussions & Independent Communi- cations) . . . . .	I
Subject Index . . . . .	616
Index of Speakers in Alphabetical Order . . . . .	620



## **Committee of Congress.**

G. F. STILL, M.D., London. President.  
LEONARD FINDLAY, M.D., London. Secretary.  
H. THURSFIELD, M.D., London. Treasurer.  
F. M. B. ALLEN, M.D., Belfast.  
H. MORLEY FLETCHER, M.D., London.  
ROBT. HUTCHISON, M.D., London.  
CHAS. MCNEIL, M.D., Edinburgh.  
L. G. PARSONS, M.D., Birmingham.  
DONALD PATERSON, M.D., London.  
F. J. POYNTON, M.D., London.  
J. C. SPENCE, M.D., Newcastle-on-Tyne.

## **Subcommittees.**

### **Editorial.**

ROBT. HUTCHISON, M.D., Chairman.  
ALAN MONCRIEFF, M.D.

### **Entertainments.**

H. MORLEY FLETCHER, M.D., Chairman.  
A. MAITLAND-JONES, M.D.

### **Reception and Information.**

DONALD PATERSON, M.D., Chairman.  
G. W. BRAY, M.B.

### **Ladies.**

MISS BARLOW.  
MRS. ROBT. HUTCHISON.  
» MORLEY FLETCHER.  
» Tallerman (Hon. Secr.).

## **Members of the National Committees for the Third International Pædiatric Congress.**

### **America (United States of).**

- HESS, A. F., Chairman, 16 West 86th. Street, New York City.  
 ALDRICH, C. A., Secretary, 723 Elm St., Winnetka, Ill.  
 DAVISON, WILBURT C., Durham, N. Carolina.  
 SHERMAN, DE WITT H., Buffalo, N. Y.  
 RATNER, BRET, New York City.

### **Argentina.**

- ACUNA, MAMERTO, Chairman, Tucumán 1700, Buenos Aires.  
 BAZAN, FLORENCIO, Secretary, Cangallo, 1751, Buenos Aires.  
 ALFARO, GREGORIO ARAOZ, Buenos Aires.  
 DE ELIZALDE, PEDRO, Buenos Aires.  
 SCHWEIZER, FERNANDO, Buenos Aires.  
 NAVARRO, JUÁN CARLOS, Buenos Aires.  
 AGUIERE, RAÚL CIBILS, Buenos Aires.  
 CASAUBÓN, ALFREDO, Buenos Aires.  
 GURRAHÁN, JUÁN P., Buenos Aires.  
 DEL CARRIL, MARIO J., Buenos Aires.  
 ORRICO, JUÁN M., Córdoba.  
 MUNIAGURRIA, CAMILO, Rosario.  
 BLANCO, LEÓN VELAZCO, Buenos Aires.

### **Austria.**

- HAMBURGER, FRANZ, Chairman, Alsterstrasse 45, Wien VIII.  
 NOBEL, EDMOND, Secretary, Baumgasse 75, Wien III.  
 KNOEPFELMACHER, WILHELM, Wien.  
 LOOS, J., Innsbruck.  
 REUSS, AUGUST, Wien.

### **Australia.**

- STEPHENS, H. DOUGLAS, Chairman, 41 Spring St., Melbourne, C. I.  
 FERGUSON, S. W., Treasurer.

GRIEVE, J., Secretary, 12 Collins St., Melbourne, C. I.  
 BETTS, L. O., South Australia.  
 CRISP, R. H., West Australia.  
 LEMESSURIER, F., South Australia.  
 MACDONALD, S. F., Queensland.  
 NORRIS, K., Victoria.  
 SHUGG, A. W., Tasmania.  
 STEPHEN, EDGAR, New South Wales.  
 WADE, R. B., New South Wales.

#### Belgium.

COHEN, CHARLES, Chairman, 19 rue Darwin, Bruxelles.  
 DUTHOIT, RAOUL, Secretary, 34a rue de la Reforme, Bruxelles.  
 DELCHEF, JOSEPH, Bruxelles.  
 LORTHOIR, JULES, Bruxelles.  
 LUST, MAURICE, Bruxelles.  
 PECHÈRE, VICTOR, Bruxelles (Hon. President).  
 PLUMIER-CLERMONT, LEON, Liege.

#### Brazil.

MOREIRA, RAUL, Chairman, Felix du Cunha 1136, Porto Alegre.  
 YGARTUA, FLORENCIA, Secretary, Moinhos de Vento 47, Porto Alegre.  
 DE OLIVERIA, O., Rio de Janeiro.  
 BARBOSA, L., Rio de Janeiro.  
 GESTEIRA, M., Bahia.  
 DA ROCHA, JR. M., Rio de Janeiro.  
 GONZAGA, L., Rio de Janeiro.  
 LUZ, G., Rio de Janeiro.  
 FILHO, M., Sao Paulo.  
 CHIAFERELLI, Sao Paulo.  
 BAPTISTA, V., Sao Paulo.  
 FLORES, N., Porto Alegre.  
 CARNIERO, G., Porto Alegre.  
 DE SOUZA, O., Porto Alegre.  
 DIFINI, F., Porto Alegre.  
 HOFMEISTER, C., Porto Alegre.

**Bulgaria.**

WATEFF, S., Chairman, ul. Preslav I, Sofia.

KIROFF, D., Secretary, Sofia.

GUNTSCHIEFF, S., Sofia.

**Canada.**

CUSHING, H. B., Chairman, Medical Arts Bldg., 25 Cedar Avenue,  
Montreal, Quebec.

WRIGHT, H. P., Secretary, 1509 Sherbrooke St., W., Montreal,  
Quebec.

**Czechoslovakia.**

BRDLIK, J., Chairman, Vitezna 2 n, Praha III.

PROCHAŽKA, J., Secretary, Sokolska 2, Praha II.

PEŠINA, M., Praha.

FISCHL, R., Praha.

TEYSCHL, O., Brno.

LUSKA, F., Praha.

CHURA, A., Bratislava.

EPSTEIN, B., Praha.

**Denmark.**

BLOCH, C. E., Chairman, Gronningen 15, Kopenhagen.

DRUCKER, P., Secretary, Ostbanegade 9, Kopenhagen.

FRIDERICHSEN, C., Kopenhagen.

MEYER, A., Kopenhagen.

MONRAD, S., Kopenhagen.

POULSEN, V., Kopenhagen.

**Egypt.**

SHAKI, I., Chairman, Faculty of Medicine, Paediatric Department,  
Egyptian University, Cairo.

FOAD, ALY, Cairo.

DEBBAS, EDWARD, Cairo.

**Esthonia.**

LÜÜS, A., Chairman, Kuutri, Tartu.

SINKA, R., Secretary, Tartu.

MOTTUS, A., Tallin.



**France.**

NOBÉCOURT, P., Chairman, 4 Rue Lincoln, Paris.  
 LEREBoullet, P., Vice-chairman, Paris.  
 PIERRET, R., Secretary, 95 Avenue Kleber, Paris (16).  
 CLÉMENT, R., Asst. Secretary, 205 Faubourg St.-Honoré, Paris (8).  
 ARMAND-DELILLE, P. F., Paris.  
 CASSOUTE, E., Marseille.  
 DEBRÉ, R., Paris.  
 HALLÉ, J., Paris.  
 LESNÉ, E., Paris.  
 MOURIQUAND, G., Lyon.  
 PÉHU, M., Lyon.  
 ROHMER, P. Strasbourg.

**Germany.**

CZERNY, A., Chairman.  
 NOEGGERATH, C., Secretary, Mathildenstrasse 1, Freiburg i/Br.  
 Stoltz, K., Breslau.  
 GOEBEL, F., Halle a/S.  
 BESSAU, G., Berlin.  
 FREUDENBERG, E., Marburg a. d. Lahn.  
 FINKELSTEIN, H., Berlin.  
 RIETSCHER, H., Würzburg.  
 MORO, E., Heidelberg.  
 V. PFAUNDLER, M., München.

*Stellvertreter.*

DUKEN, J., Jena.  
 ECKSTEIN, A., Düsseldorf.  
 ENGEL, St., Dortmund.  
 GYÖRGY, P., Heidelberg.  
 LUST, F., Karlsruhe.  
 DE RUDDER, B., München.

**Great Britain.**

STILL, G. F., Chairman, 28 Queen Anne St., London, W. I.  
 FINDLAY, LEONARD, Secretary, 61 Harley St., London, W. I.

THURSFIELD, H., Treasurer, 84 Wimpole St., London, W. I.  
 ALLEN, F. M. B., Belfast.  
 FLETCHER, H. MORLEY, London.  
 HUTCHISON, ROBT., London.  
 MCNEIL, CHAS., Edinburgh.  
 PARSONS, L. G., Birmingham.  
 PATERSON, DONALD, London.  
 POYNTON, F. J., London.  
 SPENCE, J. C., Newcastle-on-Tyne.

#### Greece.

MAKKAS, G., Chairman, 12 Rue Othonos, Athenes.  
 SAROGLOU, C., Secretary, 74 Rue Patission, Athenes.  
 SPYROPOULOS, N., Athenes.

#### Holland.

DE LANGE, Cornelia, Chairman, Roemer Visscherstraat 6, Amsterdam, W.  
 VAN DE KASTEELE, R. P., Secretary, van Dorpstraat 20, Scheveningen.  
 HAVERSCHMIDT, J., Utrecht.  
 GORTER, E., Leiden.  
 EYKEL, R. N. M., den Haag.  
 SCHIPPERS, J. C., Amsterdam.  
 HALBERTSMA, T.J., Haarlem.

#### Hungary.

DE BÓKAY, ZOLTÁN, Chairman, Goly-Utca 48, Budapest VIII.  
 DE BARABÁS, ZOLTÁN, Secretary, Ulloi-ut 86, Budapest X.  
 DUZÁR, JÓZSEF, Pécs.  
 DE TORDAY, FRANCIS, Budapest.  
 DEUTSCH, ERNÖ, Budapest.  
 FLESC, ÁRMIN, Budapest.  
 PÉTERI, IGNÁC, Budapest.  
 TÜDÖS, ENDRE, Budapest.  
 HAINISS, ELEMÉR, Budapest.

#### Iceland.

THORODDSEN, KATRIN, Reykjavik.

**Italy.<sup>1</sup>**

SPOLVERINI, LUIGI, Chairman, Lungo Tevere Mellini 24, Roma.  
 VITETTI, D. GIUSEPPE, Secretary, Via Claudio Monteverde 20, Roma.  
 COLARIZI, A., Treasurer, Clinica Pediatrica Policlinico, Roma.  
 ALLARIA, GIO. BATTISTA, Torino.  
 JEMMA, ROCCO, Napoli.  
 CANNATA, SABASTIANO, Palermo.  
 NASSO, IVO, Messina.  
 PINCHERLE, MAURIZIO, Bologna.  
 VALAGUSSA, FRANCESCO, Roma.

**Japan.**

HIRAI, I., Chairman, Université imperiale de Kyoto, Kyoto.  
 SUZUKI, T., Secretary, Université imperiale (Pédiatrie) de Kyoto,  
 Kyoto.  
 NAGAI, K., Sapporo.  
 SATO, A., Sendai.  
 KURIYAMA, S., Tokyo.  
 MITA, M., Fukuoka.  
 HIRAI, K., Nagasaki.

**Jugoslavia.**

AMBRÓZIĆ, M., Chairman, Milosa Velikog 73, Beograd.  
 PETROVIĆ, M., Vice-Chairman, BEOGRAD.  
 VULOVIĆ, L., Secretary, Prone Ljubice I, Beograd.  
 SARVAN, M., Treasurer, Beograd.  
 JOVČIĆ, Dimitrije, Beograd.  
 DRAGIŠIĆ, B., Zagreb.

**Latvia.**

GARTJE, E., Chairman, Skolas 12 a, Riga.  
 FEDDERS, G., Secretary 1, Rainisboulevard 31, Riga.  
 PLUME, A., Secretary 2, Bērnu Slimnīcā, Riga.  
 BERKHOLTZ, A., Riga.  
 LEMPET, L., Riga.  
 NIMANIS, J., Riga.  
 PLAUDE, K., Riga.

<sup>1</sup> Appointed for 4th International Congress, 1936.

**Lithuania.**

TUMINIENÉ, VANDA, Chairman, Parodosg. 12 a, Kaunas.  
 BYLIENE, Secretary, Laisves Aleja 5, Kaunas.  
 BIRUTOVIČIENE, A. Kaunas.  
 FINKELSTEIN, L., Kaunas.  
 GILDE-OSTACHOVIENE, E., Kaunas.  
 KAMBER, S., Kaunas.  
 MATULEVIEČIUS, A., Kaunas.  
 TERCIONAS, V., Kaunas.

**Norway.**

FRÖLICH, TH., Chairman, Oslo.  
 BRINCHMANN, A., Treasurer, Oslo.  
 TOVERUD, KIRSTEN UTHEIM, Secretary, Incognitogaten 31, Oslo.

**Palestine.**

CASPARI, Haifa.  
 BRUNN, Tel Aviv.  
 KAGÁN, HELENE, Jerusalem.

**Peru.**

LORENTE, SEBASTIAN, Chairman, Avenida Agricultura 799, Lima.  
 KRUMDIECK, CARLOS, Secretary, Hospital de Niños »J. S. de Le-  
 guía», Lima.  
 GARCIA, ENRIQUE LEÓN, Lima.  
 SOLDAN, CARLOS ENRIQUE PAZ, Lima.  
 EYZAGUIRRE, RÓMULO, Lima.  
 CARBAJAL, GONZALO, Lima.  
 AGUIRRE, ERNESTO EGO, Lima.

**Poland.**

MICHAŁOWICZ, M., Chairman, Ul Litewska 16, Warszawa.  
 KOPEĆ, T., Secretary, 39 Rue Mokotowska, Warszawa.  
 SZENAJCH, WL., Secretary, 65 Rue Krakowskie Przedmieście,  
 Warszawa.

**Portugal.**

SALAZAR DE SOUSA, JAIME, Chairman, Avenue Republica 64,  
Lisboa.  
DE ALMEIDA GARRETT, ANTONIO, Secretary, R. Ameal 89, Porto.  
LAGE, LEITE J., Lisboa.  
PORTO, JOÃO, Coimbra.  
CARDOSO, JULIO, Porto.

**Rumania.**

MANICATIDE, M., Chairman, 19 Sida Laterana C. II, Bucuresti.  
GRACOSKI, Jassy.  
GANE, Cluj.

**South Africa.**

BAUMANN, E., Chairman, Johannesburg.  
DUNN, D. DOWIE, Secretary, 85 St. Georges Street, Cape Town.  
LEIPOLDT, C. L., Cape Town.  
MELLE, B., Johannesburg.  
CROSS, KERR, Durban.

**Spain.**

SUÑER, ENRIQUE, Chairman, Alberto Bosch 13, Madrid.  
ALVEREZ, MARTIN GONZALES, Secretary, Hospital de l'Enfant  
Jesus de Madrid, Madrid.  
VARGAS, ANDREAS MARTINEZ, Barcelona.  
LOZANO, ROMEO, Madrid.  
CORDOBA, JUAN, Barcelona.  
PAJARES, VALASCO, Madrid.  
RODRIGO, DÁMASO, Valencia.

**Suomi-Finland.**

YLPPÖ, A., Chairman, Parkgatan 1, Helsinki-Helsingfors.  
VON WILLEBRAND, H., Secretary, Epidemijukhuset, Helsinki-  
Helsingfors.  
DE LA CHAPELLE, A., Helsinki-Helsingfors.  
LÖVEGREN, E., Helsinki-Helsingfors.

**Sweden.**

JUNDELL, I., Chairman, Artillerigatan 23, Stockholm.  
MALMBERG, N., Secretary, Kommendörsgatan 5, Stockholm.  
AF KLERCHER, KJ. O., Lund.  
NORDGREN, R., Stockholm.  
SUNDBERG, G., Stockholm.  
THORLING, I., Uppsala.  
WERNSTEDT, WILH., Stockholm.

**Switzerland.**

FEER, E., Chairman, Freiestrasse 108, Zürich.  
STIRNIMANN, F., Secretary, Zinggenterstr. 6, Luzern.  
WIELAND, E. Basel.  
TAILLENS, I., Lausanne.

**Uruguay.**

MORQUIO, L., Chairman, Cuareim 1330, Montevideo.  
BAUZA, JULIO A., Vice-chairman.  
PELFORT, Conrado, Secretary, Hopital des Enfants, Montevideo.  
CARRAU, ANTONIO, Montevideo.  
BURGHI, SALVADOR E., Montevideo.  
ZERBINO, VICTOR, Montevideo.  
DE LEÓN, MARIO PONCE, Montevideo.

**U. S. S. R. (United Socialist Sovjet Republics).**

KISSEL, A. A., Chairman, 1, Grashdanskaja Paltschikow Per 1,  
Qu II, Moskau.  
ALTHAUSEN, N. F., Secretary, Soljanka 14, Moskau.  
MOLTSCHANOFF, W. I., Moskau.  
MASSLOFF, M. S., Leningrad.  
MEDOWIKOFF, P., Leningrad.  
LEONOFF, W., Minsk.

**New Zealand.**

WILLIAMS, E. H., Secretary, 238 High Street, Dunedin.

## Official Delegates to Congress.

### America.

- |   |  |
|---|--|
|   | { International Hospital Association,<br>New York.<br>The Children's Welfare Federation,<br>New York City. |
| Dr. S. JOSEPHINE BAKER                                    |  |
| Dr. LOUIS FISCHER, Health Department of City of New York. |  |
| Dr. HENRY C. NIBLACK, Board of Health, Chicago.           |  |

### Canada.

- Dr. HENRY P. WRIGHT, McGill University, Montreal.

### Czechoslovakia.

- Dr. OUIDO MANN, Ministry of Public Health and Physical Education of Czechoslovakia.
- Dr. IAROSLAV PROCHAŽKA, Charles University of Prague.

### France.

- |                      |   |
|----------------------|---|
| Prof. P. NOBÉCOURT,  | { Ministry of Public Education of France. |
| Prof. LEREBoullet,   |   |
| Prof. G. MOURIQUAND, |   |
| Prof. ROHMER,        |   |

### Great Britain.

- Dame JANET CAMPBELL, D. B. E., Ministry of Health.

### Greece.

- Dr. BRISKAS, Medical Circles in Greece.

**Holland.**

Prof. CORNELIA DE LANGE, Dutch Government.

**Italy.**

Prof. GIOVANNI BATTISTA ALLARIA	}	The Italian Government.
Prof. ROCCO JEMMA,		
Prof. LUIGI SPOLVERINI,		
Prof. CARLO COMBA,		
Prof. FRANSECO VALAGUSSA,		
Prof. M. PINCHERLE, University of Bologna.		



## Members Arranged According to Countries.

\* Non-active members.

### America.

(United States of)

Baker, Dr. Josephine, Connecticut.	Karelitz, Dr. S., New York.
Brayton, Dr. H., Hartford.	*Karelitz, Mrs., " "
Clausen, Prof. S. W., Rochester, N. Y.	Kohn, Dr. J. L., " "
*Clausen, Mrs. Rochester, N. Y.	Kramer, Dr. B., " "
Cobey, Dr. Milton, Durham, N. C.	Lincoln, Dr. E., " "
Coolidge, Dr. E., New York.	Maslow, Dr. H., " "
Fischer, Dr. L., " "	*Maslow, Mrs., " "
*Fischer, Mrs., " "	Maule, Dr. C., " "
Fries, Dr. J. H., " "	McIntosh, Dr. R., " "
Gasul, Dr. B. M., Chicago.	*McIntosh, Mrs., " "
*Gasul, Mrs. L., " "	Merritt, Dr. K., " "
Gilkey, Dr. H. M., Kansas City.	Miller, Dr. J., San Francisco.
*Gilkey, Mrs., " "	Mullins, Dr. M., New York.
Good, Dr. C., Cleveland, Ohio.	Neff, Dr. F. C., Kansas City.
Gordon, Dr. J. E., Detroit.	Newman, Dr. A. B., New York.
Greenwald, Dr. H. M., New York.	Niblack, Dr. H., Chicago.
*Greenwald, Mrs., New York.	Pachman, Dr. D., Durham, N.C.
Hess, Prof. A. F., " "	Pattison, Dr. J., New York.
Holt, Dr. L. E., Baltimore.	Ratner, Dr. B., " "
Horn, Dr. M., Bridgeport.	Rich, Dr. A., Baltimore.
Jacobi, Dr. M., New York.	Ross, Dr. W., Grosse Pointe, Michigan.
Josophi, Dr. M. G., White Plains, N. Y.	Rubenstein, Dr. H., New York.
	*Rubenstein, Mrs., " "
	Ruskin, Dr. S. L., " "
	*Ruskin, Mrs., " "
	Schick, Dr. B., " "
	Schultz, Dr. F., Chicago.
	Scott, Dr. A., " "

Siperstein, Dr. D. M., Minne-  
sota.

\*Siperstein, Mrs., Minnesota.

Stern, Dr. A., Elizabeth, N. J.

\*Stern, Mrs.,               "       "       "  
Stolinsky, Dr. A., Sheldon.

\*Stolinsky, Mrs.,               "

Talamo, Dr. H., Worcester,  
Mass.

Taussig, Dr. H., Baltimore.

Topper, Dr. A., New York.

Wilson, Dr. S. J.,       "       "

\*Wilson, Mrs.,       "       "

Wollstein, Dr. M.,       "       "

#### Australia.

\*James, Miss,               Adelaide.

Le Messurier, Dr. F.,       "

\*Le Messurier, Mrs.,       "

Mayo, Dr. H. M.,       "

Trethowan, Dr. H. M., Perth.

#### Austria.

Baar, Dr. Heinrich., Vienna.

Hamburger, Prof. F.,       "

Nobel, Prof. E.,       "

#### Belgium.

Borremans-Ponthière, Dr. P.,  
Brussels.

Cohen, Prof. Charles, Brussels.

\*Cohen, Mme.,       "

\*Cohen, Mlle.,       "

Lust, Dr. M.,       "

Schellinck, Prof. E.,       "

\*Schellinck, Mme.,       "

#### Brazil.

Cavalcanti, Dr. J., Pernambuco.

#### Canada.

Campbell, Dr. G., Ottawa.

\*Campbell, Mrs.,       "

Goldbloom, Dr. A., Montreal.

\*Goldbloom, Mrs.,       "

Struthers, Dr. R. R.,       "

\*Struthers, Mrs.,       "

Wright, Dr. H. P.,       "

#### China.

Chu, Dr. F. T., Peiping.

Winstedt, Dr. S., Singapore.

#### Czechoslovakia.

Epstein, Prof. B. A., Prague.

Frank, Dr.,       "

\*Frank, Mrs.,       "

Kamm, Dr. A.,       "

Ledec, Dr. F.,       "

Mann, Dr. Q.,       "

\*Mann, Mrs.,       "

Prochaška, Dr. J.,       "

Saxl, Dr. O.,       "

Schmidek, Dr. J.,       "

#### Denmark.

Bojlen, Dr. K., Copenhagen.

Brun, Dr. O.,       "

Brun, Dr. T.,       "

Drucker, Prof. P.,       "

Friderichsen, Dr. C., Copen-  
hagen.

Meyer, Dr. A., Copenhagen.

\*Meyer, Mrs., Cöpenhagen.  
 Monrad, Prof. S., »  
 Schoubye, Dr. N., Nestved.

### Egypt.

Diwany, Dr. M., Cairo.  
 Sabri, Dr. I., »

### England.

Alden, Dr. M., Woodford Green.  
 Barlow, Sir T., London.  
 Bellingham-Smith, Dr. E., London.  
 Bernfeld, Dr. A., London.  
 Braid, Dr. Frances, Birmingham.  
 Bray, Dr. G. W., London.  
 \*Bray, Mrs., »  
 Cameron, Dr. H., »  
 \*Cameron, Mrs., »  
 Campbell, Dr. J., »  
 Capon, Dr. N., Liverpool.  
 Cassie, Dr. Ethel, Birmingham.  
 Cautley, Dr. E., London.  
 Churchill, Dr. S., Eastbourne.  
 Cox, Dr. U., Birmingham.  
 Ellis, Dr. R., London.  
 Feldman, Dr. Wm., »  
 Findlay, Dr. L., »  
 \*Findlay, Mrs. L., »  
 Fletcher, Dr. H. Morley, London.  
 \*Fletcher, Mrs. Morley, London.  
 Fordyce, Dr. A. D., Liverpool.  
 \*Fordyce, Mrs., »  
 Franklin, Dr. A., London.  
 Gibbens, Dr. J. H., »

Gittins, Dr. R., Birmingham.  
 Gregory, Dr., H. C., London.  
 Hamilton, Dr. C. K. J., London.

Hampson, Dr. A. C., London.  
 Hawksley, Dr. J. C., »  
 Hayes-Smith, Dr. A., Bradford.

\*Hayes-Smith, Mrs., Bradford.  
 Hobhouse, Dr. N., London.  
 Hutchison, Dr. R., »  
 \*Hutchison, Mrs., »  
 Jewesbury, Dr. R. C., »  
 \*Jewesbury, Mrs., »  
 Kahn, Dr. P., »  
 Kellett, Dr. C. E., Newcastle-on-Tyne.

Lapage, Dr. C. P., Manchester.  
 \*Lapage, Mrs., »  
 Levi, Dr. D., London.  
 Lightwood, Dr. R., »  
 Lowenfeld, Dr. M., »  
 Maitland-Jones, Dr. A., »  
 \*Maitland-Jones, Mrs., »  
 McKay, Dr. H., »  
 Moncrieff, Dr. A., »  
 \*Moncrieff, Mrs., »  
 Nabarro, Dr. D., »  
 \*Nabarro, Mrs., »  
 Novakovsky, Dr. A. R., »  
 Parsons, Dr. L., Birmingham.  
 \*Parsons, Mrs., »  
 Paterson, Dr. D., London.  
 \*Paterson, Mrs., »  
 Poynton, Dr. F. J., »  
 Pritchard, Dr. E., »  
 \*Pritchard, Mrs., »

Rewcastle, Dr., London.  
 Roche, Dr. J., »  
 Rodgers, Dr. S., »  
 Schlesinger, Dr. B., »  
 \*Schlesinger, Mrs., »  
 Scott, Dr. W., Nottingham.  
 Sheldon, Dr. W., London.  
 \*Sheldon, Mrs., »  
 Spence, Dr. J., Newcastle-on-Tyne.  
 \*Spence, Mrs., »  
 Still, Dr. G. F., London.  
 Tallerman, Dr. K., »  
 \*Tallerman, Mrs., »  
 Thursfield, Dr. J. H., »  
 Vining, Dr. C. W., Leeds.  
 Ward, Dr. J., Manchester.  
 Williams, Dr. T. P., London.  
 Winnicott, Dr. D. W., »  
 \*Winnicott, Mrs., »

#### Finland.

Willebrand, Dr., H. von, Helsingfors.  
 \*Wuorio, Mrs. A., Helsingfors.  
 Ylppö, Dr. A., »  
 \*Ylppö, Mrs., »

#### France.

Armand-Delille, Dr. Paul, Paris.  
 Arthus, Dr. A., Paris.  
 Blechmann, Dr. G., »  
 \*Blechmann, Mme., »  
 Bohn, Dr. A., »  
 Boissérie-Lacroix, Dr. M., Bordeaux.

\*Boissérie-Lacroix, Mme., Bordeaux.  
 \*Boissérie-Lacroix, Mlle., Bordeaux.  
 Boppe, Dr. M., Paris.  
 Boulanger-Pilet, Dr. G., Paris.  
 Briskas, Dr. S. B. B., »  
 Cassoute, Dr. E. Marseille.  
 Clément, Dr. R., Paris.  
 Comby, Dr., »  
 Debré, Prof. R., »  
 Dreyfus-Sée, Dr. G., »  
 \*Dupont, Mlle., »  
 Forest, Dr. Max., Strasbourg.  
 \*Forest, Mme., »  
 Halle, Dr., Paris.  
 \*Halle, Mme., »  
 Huber, Dr. J., »  
 Jeannin, Dr. J., Dijon.  
 \*Jeannin, Mme., »  
 Lamy, Dr. M., Paris.  
 Lereboullet, Prof. P., »  
 \*Lereboullet, Mlle. G., »  
 \*Lereboullet, Mlle. C., »  
 Lesné, Dr. E., »  
 L'Hoir, Dr. G., »  
 \*Lorthiois, Mlle., Tourcoing.  
 Magdelaine, Dr. J., Paris.  
 \*Magdelaine, Mme., »  
 Marie, Dr. J., »  
 \*Marie, Mme., »  
 Montlaur, Dr. J., »  
 Mouriquand, Prof. G., Lyons.  
 \*Mouriquand, Mme., »  
 \*Mouriquand, Mlle., »  
 Nobécourt, Prof. P., Paris.  
 Péchenard, Dr. M., »

Péhu, Dr. M., Lyons.  
 \*Péhu, Mme., »  
 Pichot, Dr. G., Rennes.  
 Pouzin-Malegue, Dr. Y.,  
 Nantes.  
 \*Pouzin-Malegue, Mme.,  
 Nantes.  
 Rohmer, Prof. P., Strasbourg.  
 \*Rohmer, Mme., »  
 Schreiber, Dr. G., Paris.  
 Thomazi, Prof. P., »  
 Woringer, Dr. P., Strasbourg.  
 \*Woringer, Mme., »

#### Germany.

Beck, Prof. O., Tübingen.  
 Behrendt, Dr. H., Frankfurt  
 a/M.  
 Benda, Frl. L. von, Berlin.  
 Bessau, Prof. G., »  
 \*Bessau, Frau, »  
 Bloch, Dr. Marlo., »  
 Bock, Dr. H., »  
 Boehlau, Dr. M., »  
 Bruch, Dr. H., »  
 Eckstein, Prof. A., Düsseldorf.  
 \*Eckstein, Frau, »  
 Engelhardt, Dr. A. von, Co-  
 logne.  
 \*Engelhardt, Frau von, Co-  
 logne.  
 Hahn, Dr. F., Bremerhaven.  
 Mai, Dr. H., Munich.  
 Mulert, Dr. E., Stolp, Pom.  
 Nitschke, Dr. A., Freiburg.  
 Noeggerath, Prof. C., »  
 Reiche, Dr. A., Brunswick.

Rietschel, Prof. H., Wurzburg.  
 Thoenes, Dr. F., Köln.

#### Holland.

Beukenhorst-Eggink, Mme.,  
 Deventer.  
 Creveld, Dr. S. van., Amster-  
 dam.  
 \*Creveld, Frau, van, Amster-  
 dam.  
 Haas, Dr. J. H. de, Batavia.  
 Halbertsma, Dr. T., Haarlem.  
 \*Halbertsma, Frau, »  
 Hanneman, Dr. Y., Hilversum.  
 \*Hanneman, Frau, »  
 Haroen, Dr. I. L., Amsterdam.  
 Jonker, Dr. A., Haarlem.  
 Knapper, Dr. N., Amsterdam.  
 Kop, Dr. V. A., Bussena.  
 Lange, Dr. C. de, Amsterdam.  
 Lohuizen, Prof. C., Hilversum.  
 Rademaker, Dr. G. A., Oegst-  
 geest.  
 \*Rademaker, Frau, Oegstgeest.

#### Hungary.

Duzar, Prof. J., Pécs.  
 Kiss, Dr. P. von, Budapest.  
 Krompaszky, Dr. T. »  
 Papp, Dr. C., »  
 Petranyi, Dr. G., Szeged.

#### Ireland.

Collis, Dr. R., Dublin.  
 Magennis, Dr. E. A., »  
 Price, Dr. D., »  
 Steen, Dr. R., »

**Italy.**

Allaria, Prof. G. B., Turin.  
 Baroggi, Dr. P., Milan.  
 Borrino, Prof. A., Perugia.  
 Bubani, Dr. L., Biella Oropa.  
 Caccia, Dr. G., Florence.  
 Carnevalini, Dr. A., Milan.  
 Cerruti, Dr. C., Turin.  
 Cerza, Dr. L., Naples.  
 Corbellini, Dr. C., Milan.  
 \*Corbellini, Signora, »  
 De Toni, Prof. G., Bologna.  
 \*De Toni, Signora, »  
 Dina, Dr. E., Mantova.  
 Fini, Prof. M. I., Bologna.  
 Fornara, Prof. P., Novara.  
 Frolo, Dr. G., Naples.  
 Frontali, Prof. G. F., Padova.  
 \*Frontali, Signora, »  
 Giuffré, Dr. M., Palermo.  
 Gismondi, Prof. A., Genoa.  
 Guassardo, Prof. G., »  
 Jacobbe, Signorina, N., Milan.  
 Jemma, Dr. R., Naples.  
 Latronico, Dr. A., Lecce  
 (Como).  
 Latronico, Dr. N., Lecce (Como)  
 Mensi, Prof. E., Turin.  
 Mercurio, Prof. R., Naples.  
 Moggi, Prof. D., Florence.  
 \*Moggi, Signora, »  
 Monteroli, Dr. M., Milan.  
 Moro, Dr. L., Taranto.  
 Marcelli, Dr. G., Naples.  
 Mussa, Dr. B., Turin.  
 \*Mussa, Signora, »  
 \*Mussa, Signor G., »

\*Nicolini, Signorina, Perugia.  
 Pincherle, Prof. M., Bologna.  
 \*Pincherle, Signora, »  
 Randegger, Dr. G., Rome.  
 Samaja, Dr. M., Bologna.  
 Sanvenereo-Rosselli, Dr. G., Milan.  
 Segagni, Prof. S. S., Turin.  
 Spolverini, Dr. L., Rome.  
 \*Spolverini, Signora, »  
 Tola, Dr. V., Turin.  
 Zappa, Prof. P., Genoa.

**Japan.**

Sakamoto, Prof. A., Nagoya.  
 Sano, Dr. T., Kanazawa.

**Lithuania.**

Kamber, Dr. S., Kaunas.

**Norway.**

Stoltenberg, Dr., Oslo.  
 \*Stoltenberg, Mrs., »  
 Toverud, Dr. K., »

**Poland.**

Groer, Dr. F. von, Lwow.  
 Kaulbersz-Marynowska, Dr. H.,  
 Wilna.  
 Krukowska, Dr. H., Lwow.

**Scotland.**

Brown, Dr. W., Aberdeen.  
 Finlay, Dr. T. Y., Edinburgh.  
 Fleming, Dr. G. B., Glasgow.  
 Graham, Dr. S. G., »  
 McNeil, Dr. C., Edinburgh.

\*McNeil, Mrs., Edinburgh.  
 Morris, Dr. N., Glasgow.  
 \*Morris, Mrs., »  
 Rogers, Dr. J., Dundee.  
 \*Rogers, Mrs., »  
 Stothard, Dr. A. E., Edinburgh.  
 Turk, Dr. M., Edinburgh.

### Spain.

Rodriguez, Dr. J. G., La Linca  
 \*Rodriguez, Senora, » »  
 Salazar Garcia, Prof. E. Valladolid.  
 \*Salazar Garcia, Señora, Valladolid.

### Sweden.

Anzen, Dr. G., Stockholm.  
 Bergmann, Dr. R., »  
 Ernberg, Dr. H., »  
 \*Ernberg, Miss, A. L. »  
 Fürstenberg, Dr. A., »  
 \*Fürstenberg, Mrs., »  
 Gedda, Dr. E., Karlstad.  
 \*Gedda, Mrs., »  
 Herlitz, Dr. C. V., Stockholm.  
 Jundell, Prof. I., »  
 Lichtenstein, Prof. A., »  
 Lundholm, Dr. I., Östersund.  
 Malmberg, Dr. N., Stockholm.  
 Olsson, Dr. G., »

\*Olsson, Mrs., Stockholm.  
 Pettersson, Prof. A., »  
 Sylvan, Dr. H., Ålsten.  
 \*Sylvan, Mrs., »  
 Wallgren, Dr. A., Göteborg.  
 \*Wallgren, Mrs., »

### Switzerland.

Ceresole, Dr. E., Lausanne.  
 \*Ceresole, Mme., »  
 Fanconi, Prof. G., Zurich.  
 \*Fanconi, Mme., »  
 Feer, Prof. E., »  
 Jaccottet, Dr. M., Lausanne.  
 \*Jaccottet, Mme., »  
 Massini, Dr. M., Basel.  
 \*Massini, Mme., »  
 Silberschmidt, Dr. P., Zurich.  
 Stirniman, Dr. F., Lausanne.  
 Wieland, Prof., Basel.  
 \*Wieland, Mme., »

### Syria.

Abouchdid, Dr. E., Beirut.

### Uruguay.

Morquio, Prof. L., Monte Video.  
 \*Morquio, Mme., Monte Video.

### Wales.

Gordon, Dr. M., Newport.  
 Roberts, Dr. A., »

## Wednesday, 19th. July.

### Meeting of the National Committees.<sup>1</sup>

The meeting of the National Committees took place in the Council Chamber of the British Medical Association House at 16 o'clock.

1. The meeting was opened by the Chairman of the British National Committee.
2. Prof. G. F. STILL was elected Chairman of the meeting.
3. The meeting approved of the choice by the British National Committee of the subjects for general discussion at the Congress and of the sectional arrangements for the reading of independent communications.
4. The meeting confirmed the election of Prof. G. F. STILL as President, of Dr. HUGH THURSFIELD as Treasurer and of Dr. LEONARD FINDLAY as General Secretary of the Third International Congress.
5. The following nominations were proposed and approved:

#### *Vice Presidents of Congress:*

Prof. I. JUNDELL, Sweden,

„ CHAS. COHEN, Belgium,

„ CORNELIA DE LANGE, Holland.

#### *Chairmen and Vice-Chairmen of Sections:*

Section A. Prof. FEER (Switzerland) and Dr. H. P. WRIGHT (Canada),

„ B. „ HAMBURGER (Austria) and Dr. SANO (Japan),

„ C. „ A. F. HESS (America) and Dr. GUERSCHENOWITSCH (U. S. S. R.),

„ D. „ MICHALOWICZ (Poland) and Dr. CAUTLEY (England),

<sup>1</sup> The English Committee decided that English, French, German and Italian should be the official languages of the Congress.



Section E. Prof. NOBÉCOURT (France) and Dr. LEMESSURIER (Australia),

» F. » ALLARIA (Italy) and Dr. DRUCKER (Denmark),

» G. » YLLPÖ (Finland) and Dr. PROCHAŽKA (Czechoslovakia),

» H. » MORQUIO (Uruguay) and Prof. NOEGGERATH (Germany).

6. The meeting discussed the proposals submitted by the Swedish National Committee to alter the Rules of the International Pædiatric Association and Congress with the amendments suggested by the British National Committee and unaminously recommended that the following changes be adopted.

In the rules of the International Pædiatric Association,

Art. 2) which reads: —

»Each of the nationalities joining the Association forms a section of its own. There are as many sections as there are nationalities.»

shall now read as follows: —

»Each of the nationalities joining the Association forms a section of its own. There are as many sections as there are nationalities. Any physician shall have the right to membership in a country's national section if he is a member of an organized National Pædiatric Association in that country, or if he is nominated for membership by an already existing section. In countries having no Pædiatric Association, the members of the national section may be drawn from some other appropriate medical association in that country.»

Art. 3) which reads: —

»Each section is governed by a National Committee which is composed of members belonging to the nationality of that section. Each section has its own Executive Board (President, Secretary and Treasurer).»

shall now read as follows: —

»Each section shall be administered by a National Committee, consisting of at least 3, at most 12, members elected by the members of the section, and shall have an Executive Board consisting

of a Chairman, a Secretary and a Treasurer. The name, degree and address of each Member of the Executive Board shall as soon as possible be sent to the General Secretary of the Association.»

Art. 4) which reads: —

»This Executive Board fixes the number of the members in its Section. The membership will be submitted to the International Committee for final decision, which is referred to later,» shall be deleted.

Art. 5) which reads: —

»Each section decides upon the admission of its own countrymen, but of them alone. No candidate can be admitted by the Board of another nationality excepting the one to which he belongs. In the absence of a National Board in their own country, the doctors who desire to join the Association should refer to the Association, who will give the final decision.»

shall now read as follows: —

»Each section shall have the right to exclude, if necessary, any member who should not, in the section's opinion, belong to that section.»

Art. 6) which reads: —

»The International Association of Pædiatrics shall be controlled by an International Board, which is to be composed of the Executive Members of the various National Committees. According to the importance of the National Committee there may be one or two Delegates to the International Board.»

shall now read: —

»The International Association of Pædiatrics shall be administered by an International Committee made up of the Members of the National Executive Boards.»

Art. 8) which reads: —

»This Committee elects its own Executive Board. It shall also give the final decision upon the number of members constituting the various sections. It shall decide upon all matters of administration, and shall organise the Congresses etc. Each Section shall have one vote.»

shall now read: —

»The International Committee shall decide on all questions

of administration, organise Congresses etc. Each National Section shall have one vote. If there are more than 20 members in one National Section, the number of votes shall be increased by 1 for each new group of members up to 20, but no National Section shall have more than 5 votes.»

Art. 9) which reads: —

»The Executive Board of the Committee shall be elected at the opening of the ordinary session. The new Executive Board will hold office from the closing of the Congress until the closing of the following Congress.»

shall now read: —

»The International Committee shall have an Executive Board consisting of Presidents, General Secretaries and General Treasurers for the Congress then in progress and the following one. This Board shall be in office and handle the business of the Association from the end of one Congress to the end of the next. The new officers on this Board shall be simultaneously the Chairman, Secretary and Treasurer of the Board and the President and General Secretary and General Treasurer of the Association.»

In the rules concerning the Congress:

Art. 10) 1. which reads: —

»The Association shall hold a Congress every three years, in a town and at a date fixed accordingly.»

shall now read: —

»The Association shall hold a Congress every three years in a town and at a date fixed accordingly. The place of the next Congress shall be chosen and fixed by the Meeting of the National Committees of the preceding Congress, and they shall also suggest a suitable time for the meeting of the Congress, but the ultimate decision on this matter shall rest with the National Committee of the country in which the Congress is to be held.»

Art. 12) 1. which reads: —

»During each Congress, two items at least shall be put on the Agenda and given to a certain number of »rapporteurs» elected for this purpose.»

shall now read: —

»Two items at least shall be put on the Agenda for the Con-

gress and given to a certain number of «rapporteurs» elected for this purpose.»

Art. 12) 3. which reads: —

«Communications to be taken up on other than those thus agreed upon, must be in the hands of the International Committee at least one month before the Congress. The International Committee shall have the final decision upon their admission.»

shall now read: —

«The Executive Board of the International Committee shall determine what other and how many subjects be discussed at the Congress.»

*Art. 14) 4. shall be deleted.*

The recommendation of the Meeting regarding the subscription for membership and other fees (Arts. 13 and 14) was that: —

«The Executive Board of the International Committee shall determine the subscription for membership of the Congress during their term of office and shall be responsible for the expenses of that Congress.»

The recommendation of the Meeting regarding the publication of the Transactions of the Congress was that: —

«The National Committee of the country in which the Congress is to be held shall be responsible for the publication of the Transactions, and the Executive Board of the Congress shall decide the length of reports and communications which will be printed at the expense of the Congress, as well as the number of illustrations which will be allowed free.»

7. It was proposed that the Fourth International Congress should be held in 1936 and invitations were submitted from the National Committees of Austria, Belgium and Italy. The delegates from Austria and Belgium graciously withdrew their invitations in favour of Italy, and it was accordingly unanimously resolved to recommend to the Congress that the Fourth International Congress be held in Rome in 1936.

This concluded the business of the meeting which was adjourned.

### Thursday, 20th. July.

The Congress was formally opened in the Great Hall, British Medical Association House, at 10 o'clock by His Royal Highness The Duke of York, who was accompanied by Her Royal Highness The Duchess of York.

Their Royal Highnesses were received by the President, who then presented the Chairmen of the various National Committees who were present, as well as Dame JANET CAMPBELL of the Ministry of Health in England.

The President, Prof. G. F. STILL, welcomed their Royal Highnesses on behalf of the Members of the Congress, who were then addressed by His Royal Highness The Duke of York.

#### Speech by H. R. H. THE DUKE OF YORK:

»Ladies and Gentlemen,

It gives the Duchess of York and myself great pleasure to come here to-day to welcome physicians from all parts of the world who are meeting to discuss the problems of disease as it affects children.

This occasion is a memorable one because it is the first time that an International Congress on this subject has ever met in this country. It is difficult to exaggerate the importance of such gatherings, where those who have devoted years to organised research meet to compare and discuss their experiences for the benefit of children all over the world. It would be a commonplace to say that the future of a Nation depends on its children, nevertheless, it is the truth. Each discovery which leads to the reduction of disease and disablement in childhood is a contribution to the well-being of the whole world, both now and in the future.

Present day medical research, especially that part of it which is concerned with the care of the young, tends more and more

towards prevention, which, as everybody knows, must be better than cure. It is evident, therefore, that the chief discussion at this Conference will be upon the prevention of serious diseases which may be communicated to children by milk; for here is one of the well recognised sources of some of their most serious maladies. This is only one of the many problems concerned with the health of the rising generation, which will come under discussion. There are many others so technical that none but the experts can fully grasp their significance.

In body and mind, the child is different from the adult, and, therefore, both in health and disease, childhood has its own special features. The scientific study of children's health is of recent growth. While there are people still living who can remember the foundation of the first Hospital for Children in this country, these International Congresses prove how rapid and widespread is the appreciation of the importance of this subject.

The Duchess of York and I earnestly hope that your deliberations may be a further step towards ending disease and suffering in childhood, and we know that is the heartfelt desire of you all.

I now declare the Congress open.»

In returning thanks, the President, Prof. G. F. STILL, said:

»Your Royal Highnesses,

I am sure that I am voicing the feeling of all the members of our Congress when I humbly thank you for inaugurating our proceedings today. All of us who care for children — and that must be every one here today — realise the importance of that unrelenting search after the causes and prevention of disease which, as you, Sir, have said, offers the best hope of reducing the incidence of suffering and death in childhood.

We are grateful to Your Royal Highness for what you have said and also for honouring us with your presence at this Inaugural Meeting; and may I say how greatly we appreciate the gracious presence of Her Royal Highness, The Duchess of York. Her interest in the welfare of children, and her sympathy with the sufferings of the little ones, have so often been shewn in

kindly and practical ways that her presence here today is a real encouragement to us who are trying by the advancement of medical knowledge to help children.

I must confess I am a little doubtful whether the connection between one of our principle subjects of discussion, Allergy or Allergic reaction, and the welfare of children is quite obvious to — shall I say that much maligned person, 'the man in the street'? Scientific nomenclature does not always make for intelligibility — I am not quite sure, (I say this, of course, in a whisper) that it is always intelligible to the scientist himself. Nevertheless, there is a very real connection between this high-sounding »Allergy« and some of the distressful disorders of childhood, as for instance, spasmodic croup, eczema, asthma, and the closer we get to an understanding of this connection the nearer we shall be to the cure, or still better, the prevention of these disorders.

Prevention is the key note of medicine today, and, as Your Royal Highness has said, the prevention of milk-borne diseases seemed a fitting subject for one of our main discussions. Milk is the most important item in the dietary of infancy and childhood, but if there be death in the pots, then how widespread will be the harm done to little children. Would that the remedy were as simple as the prophet of old found it! But however difficult it may be, we must not be content with anything short of the most efficient steps which can be devised to prevent the conveyance, for instance of tuberculosis, which, milk-carried, has so often snatched away the child who was the joy of the home, or has marred and maimed at the outset of life the boy or girl who was the hope of the future.

I need not dwell on those other infections which not only may be, but are carried by milk; they are neither few in number nor insignificant as factors in the sufferings, nay, in the death roll of childhood. It is the prevention of these evils that we propose to consider, the safeguarding of milk as a food for children —and the accomplishment of this must be without raising its cost above what the poorest can afford, if it is to benefit those who at present suffer most from the dangers of milk.

We have a long list of other subjects for consideration and

are happy in having them expounded to us by some of the most distinguished authorities upon diseases of children who have come from remote parts of the world to give us the fruits of their experience. We shall enter upon the scientific work of our discussions stimulated and cheered by the sympathy with our aspirations, which Your Royal Highnesses have shewn by coming here today.

In the name of the International Congress I thank your Royal Highnesses most sincerely.

Sir THOMAS BARLOW, who supported The President's vote of thanks, said that he ventured to doubt whether there was anything more important than the Congress then being inaugurated, concerned as it was with the relief of the sufferings of children. He could not doubt but that the deliberations of the Congress would have far-reaching and beneficent effect in this country and throughout the civilized world.

After the Opening Ceremony the DUKE and DUCHESS OF YORK withdrew and the scientific business of the Congress was proceeded with.

11 to 13 o'clock. Great Hall.

*Discussion:* »The nature of allergy and its rôle in diseases of children.«

#### Openers of discussion.

Prof. RICH, Baltimore.

Prof. HAMBURGER, Vienna.

Dr. PÉHU, Lyon, and Dr. Woringer, Strasbourg.

Speakers invited to take part in the discussion.

Dr. R. F. COLLIS, Dublin.

Prof. GLANZMANN, Bern.

Dr. H. ERNBERG, Stockholm.

Prof. GROER, Lwow.

Prof. G. DE TONI, Bologna.

Prof. DEBRÉ, Paris.

Dr. BRET RATNER, New York.



14 to 16.30 o'clock.

*Independent Communications.*

Section A. — Great Hall (Room 1).

1. Qualitative differences in febrile temperature of infants. Győző PETRÁNYI, Szeged, Hungary.
2. Malnutrition and fatigue. F. W. SCHLUTZ, Chicago.
3. Le métabolisme basal dans quelques états de sensibilisation chez l'enfant. M. LESNÉ, R. CLÉMENT and S. BRISKAS, Paris.
4. Les enterocoecides des enfants du premier âge. H. MONTLAUR, J. MONTLAUR and S. VIDAL, Paris.
5. Les traitements actuels de l'eczéma du nourrisson. M. PÉHU, Lyon, and P. WORINGER, Strasbourg.
6. Heredity and allergy. C. P. LAPAGE, Manchester.
7. Acrodynie infantile et intradermo-reaction. G. BLECHMANN, H. MONTLAUR and Melle A. LECONTE, Paris.
8. Nouvelles recherches sur le B. de la méningite cérébrospinale septicémique. Chas. COHEN, Brussels.

Section B. — Council Chamber (Room 2).

1. Disturbance in glycogen metabolism in childhood. S. VAN CREVELD, Amsterdam.
2. Studies on fat metabolism in infants. L. E. HOLT, JUNR., H. C. TIDWELL and C. M. KIRK, Baltimore.
3. Clinical and experimental studies in amyloidosis. H. G. GRAYZEL, M. JACOBI, H. B. WARSALL, M. Bogin and B. KRAMER, New York.
4. Basal metabolism in children with splenomegaly. ANNE TOPPER, New York.
5. Study of the hydrogen-ion concentration of the urine of infants. CAV. M. GIUFFRÉ, Palermo.
6. The action of ultra-violet rays upon the elimination of aminic nitrogen of the urine. CAV. M. GIUFFRÉ, Palermo.
7. L'éclampsie dans les néphrites chroniques des enfants. P. NOBÉCOURT, Paris.
8. Zehn Jahre rationelle Schilddrüsentherapie im Kindesalter. E. NOBEL, Wien.

9. L'influence du régime cru sur l'équilibre acid-base. H. MARYNOWSKA, Wilmo.

Section C. — Hastings Hall (Room 3).

1. Über Beziehungen des Ovarialbrunsthormons zum Neugeborenen und zur Gebärenden. MAX FRANK, Prag.
2. Die Bedeutung von Lebensalter, Geschlecht und Jahreszeit für die Krankheiten des Kindesalters. TIBOR KROMPASZKY, Budapest.
3. Über die körpereigene Ultraviolettstrahlung (Gurwitsch-effekt) im Kindesalter. H. MAI, München.
4. The value of treating nasal blockage and its complications by diastolisation. AGNES BERNFELD, Reading.
5. Mechanisms of nephrosis in sinusitis in children. SIMON L. RUSKIN, New York.
6. Leberhypertrophie bei Kindern. A. YLPPÖ, Helsingfors.
7. La Protezione ed Assistenza della Maternità e dell'infanzia in Italia secondo le piu' recenti direttive. ROCCO JEMMA, Naples.
8. Sul Concetto dell'Allergia nei suoi rapporti con l'immunità. R. MERCURIO, Naples.

17 to 19 o'clock. A Reception was held by the President (Lord DAWSON OF PENN) and Fellows of the Royal College of Physicians at the Royal College of Physicians, Pall Mall East.

21.30 o'clock. A Reception was held by the Prime Warden (Lord QUEENBOROUGH) and Wardens of the Goldsmith's Company at the Goldsmith's Hall, Foster Lane, E. C. 2. The guests were received by the Prime Warden, the Wardens and the President of the Congress.

## Friday, 21st. July.

10 to 13 o'clock. Great Hall.

*Discussion:* »The prophylaxis of milk-borne diseases».

Openers of discussion.

Prof. PETERSSON, Stockholm.

- » BESSAU, Berlin.
- » ALLARIA, Turin.
- » LEREBoullet, Paris.

Speakers invited to take part in the discussion.

Dr. J. M. HAMILL, O.B.E., London.

Prof. FEER, Zurich.

- » MONRAD, Copenhagen.
- » P. ROHMER, Strasbourg.
- » GUI FRONTALI, Padua.

Dr. HARALD BOCK, Berlin.

Dr. WILBURT C. DAVISON, U. S. A.

Dr. H. P. WRIGHT, Canada.

Prof. DUZÁR, Hungary.

14 to 16.30 o'clock.

### *Independent Communications.*

#### Section D. — Great Hall (Room 1).

1. Has specific serum of adults any value as a remedy against whooping cough? I. JUNDELL, Stockholm.
2. Über Suction bei Croup. HERMAN V. WILLEBRAND, Helsingfors.
3. Masern-Studien. KAROLA PAPP, Budapest.
4. Über die Herzstörungen während und nach der Diphtherie. PAUL V. KISS, Budapest.

5. Experimentelle Untersuchungen der Serumwirkungen bei der Schleimhautdiphtherie am Tier. H. RIETSCHEL and V. BORMANN, Würzburg.
6. Determination of the immunizing value of diphtheria anti-toxin. J. PROCHAZKA and FEIERABEND, Prag.
7. Behandlung der malignen Diphtherie mit humanem Diphtherieserum. H. BAAR and H. BENEDICT, Wien.

Section E. — Council Chamber (Room 2).

1. A consideration of the possible causes of the prevalence of rickets in Egypt. I. A. SABRI, Cairo.
2. Über Hemmung spezifischer Rachitisheilung. EMIL WIELAND, Basel.
3. Chemical and histological studies of bones and teeth of newborn infants. KIRSTEN UTHEIM TOVERUD and GUTTORM TOVERUD, Oslo.
4. The fate of the various anti-rachitis within the body. A. F. HESS, New York.
5. Die Thyreoidea in der Pathogenese der menschlichen Rachitis und Tetanie. A. NITSCHKE and H. DOERING, Freiburg i/Br.
6. The relationship between renal diabetes, renal dwarfism and renal rickets. G. DE TONI, Bologna.

Section F. — Hastings Hall (Room 3).

1. Prophylaxie de la tuberculose. PIERRE THOMAZI, Paris.
2. Zur Pathologie und Klinik der Fütterungstuberkulose im Kindesalter. H. BOCK, Berlin.
3. Étude anatomique des spleno-pneumonies de la 2<sup>ème</sup> enfance. P. F. ARMAND-DELILLE, CH. LESTOCQUOY and R. HUGUENIN, Paris.
4. Third generation syphilis. DAVID NABAERO, London.
5. Control of the haemoglobin exchange in serum disease. M. PINCHERLE and SENIN, Bologna.
6. Über den intermediären Eisenstoffwechsel im Kindesalter. F. THOENES, Köln.
7. Anaemia and reticulosis. R. J. GITTINS, Birmingham.

11 o'clock. A reception by Lord and Lady HOWARD DE WALDEN was given at their home in Belgrave Square to members of Congress and their friends.

19.15 o'clock. The dinner of the Congress, attended by some 300 members and friends, was held in the May Fair Hotel with the President, Prof. G. F. STILL, presiding. After the toasts of the King and other members of the Royal Family were honoured Prof. STILL proposed the International Paediatric Association and the Guests, which latter was replied to by Sir HILTON YOUNG, H. M. Minister of Health. Prof. JUNDALL in a poetical speech expressed the gratitude of the visitors to England for her hospitality. The toast of «The Ladies» was proposed by Prof. MONRAD. Sir THOMAS BARLOW proposed the health of the Chairman, whose reply brought a most enjoyable function to a close.

Following this dinner His Majesty's Government held a reception for members of the Congress and their friends at Lancaster House. Sir HILTON YOUNG, H. M. Minister of Health, and Lady HILTON YOUNG received the guests on behalf of His Majesty's Government.

**Saturday, 22nd. July.**

10 to 12.30 o'clock.

*Independent Communications.*

Section G. — Council Chamber (Room 2).

1. Zur Frage der Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch. BERTHOLD EPSTEIN, Prag.
2. Progressi di technica nell'allattamento artificiale. L. SPOLVERINI, Rome.
3. Recherches sur le passage dans le lait de quelques substances diffusibles (Urée, NaCl, Bleu de methylene). E. LESNÉ, G. DREYFUS-SÉE and LARDÉ, Paris.
4. Zur Behandlung der alimentären Toxikose. OTTO SAXL, Prag.
5. Continuous intravenous therapy in pædiatrics (with special emphasis on its use in alimentary toxicosis). SAMUEL KARELITZ, New York.
6. Stenoses hypertrophiques pyloriques du nourrisson a caractère familial et stenoses hypertrophiques à retardement. GEORGES SCHREIBER, Paris.

Section H. — Hastings Hall (Room 3).

1. The prognosis and treatment of epilepsy in infancy and childhood. S. MONRAD, Copenhagen.
2. The aetiology of convulsions in early infancy. STANLEY GRAHAM, Glasgow.
3. Phosphorus retention and alkalosis in the pathogenesis of infantile tetany. NOAH MORRIS, Glasgow.
4. L'élément spasmodique dans l'asthme infantile. G. DREYFUS-SÉE, Paris.

5. The treatment of Heine-Medin disease by ultravirus. BARLA-SZABÓ JENŐ, Pecs, Hungary.
6. Über die Behandlung der kindlichen progressiven Muskeldystrophie mit Glykokoll. O. BECK, Tübingen.
7. Encephalopathien bei Stoffwechselerkrankungen der Kinder. A. ECKSTEIN, Düsseldorf.
8. Experimentelle Untersuchungen über die Varicellen-Encephalopathie. A. ECKSTEIN, Düsseldorf.
9. Le Dolichocolon chez l'enfant. E. CASSOUTE, Marseille.

12.30 o'clock.

*General Business Meeting of Members in Great Hall.*

1. In closing the Congress the President proposed a vote of thanks to the Secretary and Treasurer which was cordially received.

2. Telegrams were read which had been received from Prof. H. FINKELSTEIN of Berlin and Prof. H. J. GERSTENBERGER of Cleveland, U. S. A., wishing success to the Congress.

3. The President referred to the sad death of Dr. FEIERABEND who had collaborated with Dr. PROCHÁZKA in one of the communications read on the afternoon of Friday, 21st. July. Dr. FEIERABEND with his family had been on holiday in the Tyrol and were all overtaken by an avalanche. The President asked that the members show their respect by standing in silence for a few moments.

4. The changes in the rules of the International Pædiatric Association & International Pædiatric Congress, recommended by the National Committees at their meeting on 19th July, were proposed *en bloc* from the chair and were adopted unanimously.

5. The recommendation of the National Committees that the Fourth International Pædiatric Congress should take place in Rome in 1936 was unanimously adopted. The Italian National Committee nominated Prof. SPOLVERINI as President of the Congress. Prof. STILL, on behalf of the meeting, congratulated Prof. SPOLVERINI, who replied.

The meeting concluded with a vote of thanks to the Chairman, proposed by Prof. COHEN of Brussels.

14 o'clock. A clinical demonstration of cases by members of the staffs of the various Children's hospitals in London was given at the Hospital for Sick Children, Great Ormond St.

16.30. Sir GOMER BERRY, Bart., and the House Committee of the Infants' Hospital, Vincent Square, gave a reception to members of the Congress and their friends. The recent additions to the hospital were open for inspection.



## **Appendix.**

### **Rules of International Pædiatric Association and Congress.**

(As determined at London, July, 1933.)

#### **A. International Pædiatric Association.**

1. The International Association of Pædiatrics has as its aim the bringing together of the doctors, in all countries, who are concerned with the diseases of children.
2. Each of the nationalities joining the Association forms a section of its own. There are as many sections as there are nationalities. Any physician shall have the right to membership in a country's national section if he is a member of an organised national pædiatric association in that country, or if he is nominated for membership by an already existing section. In countries having no Pædiatric Association, the members of the national section may be drawn from some other appropriate medical association in that country.
3. Each section shall be administered by a National Committee, consisting of at least 3, at most 12, members elected by the members of the section, and shall have an Executive Board consisting of a Chairman, a Secretary and a Treasurer. The name, degree and address of each member of the Executive Board shall as soon as possible be sent to the General Secretary of the Association.
4. Each section shall have the right to exclude, if necessary, any member who should not, in the section's opinion, belong to that section.
5. The International Association of Pædiatrics shall be administered by an International Committee made up of the members of the National Executive Boards.
6. The International Committee shall hold its ordinary and statutory meeting on the day before the opening of the Congress, in the city where the Congress is held. In special

circumstances, the Executive Board can call a meeting of the Committee (at any time) in any suitable place.

7. The International Committee shall decide on all questions of administration, organise Congresses &c. Each National Section shall have one vote. If there are more than 20 members in one National Section, the number of votes shall be increased by 1 for each new group of members up to 20, but no National Section shall have more than 5 votes.
8. The International Committee shall have an Executive Board consisting of the Presidents, General Secretaries and General Treasurers for the Congress then in progress and the following one. This Board shall be in office and handle the business of the Association from the end of one Congress to the end of the next. The new officers on this Board shall be simultaneously the Chairman, Secretary and Treasurer of the Board and President, General Secretary and General Treasurer of the Association.

#### **B. The Congress.**

9. I. The Association shall hold a Congress every three years, in a town and at a date fixed accordingly. The place of the next Congress shall be chosen and fixed by the Meeting of the National Committees of the preceding Congress, and they shall also suggest a suitable time for the meeting of the Congress, but the ultimate decision on this matter shall rest with the National Committee of the country in which the Congress is to be held.
- II. The Congress shall last three days.
10. I. Doctors not belonging to the Association will be allowed exceptionally to attend the Congress under the denomination of »participating members», but they must send a written application to the Executive Board of their National Section.
- II. Each Section shall draw up for each Congress a list of participating members. This list shall be in the hands of the Secretary of the International Committee at the latest fifteen days before the opening of the Congress.

- III. The number of participating members of each Section shall be limited and considerably smaller than the number of the ordinary members of the section.
- IV. Participating members cannot take part in any administrative meeting. In every other matter and during the Congress they shall enjoy the same rights and share the same obligations as the ordinary members.
- V. Communications from participating members must be approved previously by the Executive Board of their Section. If they do not refer to one of the items on the Agenda, they shall be submitted to the same formalities as the ordinary members.
- 11. I. Two items at least shall be put on the Agenda for the Congress and given to a certain number of «rapporteurs» elected for this purpose.
- II. The Executive Board of the International Committee shall determine what other and how many subjects shall be discussed at the Congress.

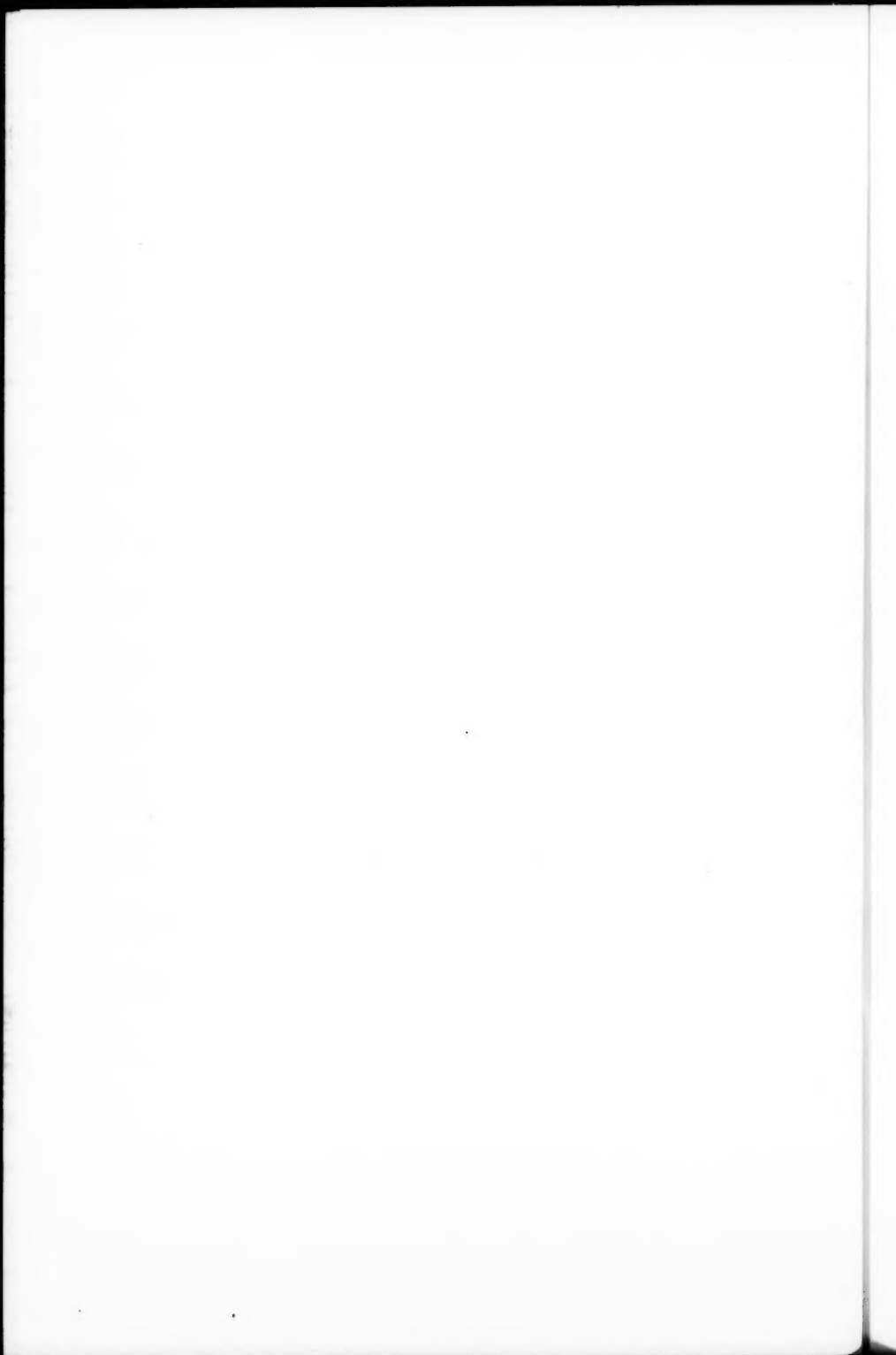
#### C. Subscription.

- 12. The Executive Board of the International Committee shall determine the subscription for membership during their term of office and shall be responsible for the expenses of the Congress.

#### D. Transactions of Congress.<sup>1</sup>

- 13. The National Committee of the country in which the Congress is to be held shall be responsible for the publication of the transactions, and the Executive Board of the Congress shall decide the length of reports and communications which will be printed at the expense of the Congress, as well as the number of illustrations which will be allowed free.

<sup>1</sup> The British National Committee, in order that there might be uniformity in the publication of the Transactions, decided that the Transactions of the 3rd Congress should form a supplementary volume of the *Acta Paediatrica* as did those of the 2nd International Congress.



## DISCUSSION No. 1.

### „The Nature of Allergy and its rôle in Diseases of Children.“

*Openers:* A. R. RICH. (Baltimore); F. HAMBURGER (Vienna);  
M. PÉHU (Lyons); P. WORINGER (Strasbourg).

### Experimental Pathological Studies on the Nature and Rôle of Bacterial Allergy.

By **ARNOLD RICE RICH.**

(Associate Professor of Pathology, The Johns Hopkins University,  
Baltimore, Md.).

It is now well known that while the body is acquiring an active immunity to bacteria during infection, the tissues ordinarily become hypersensitive to the protein of the infecting micro-organisms. When this hypersensitiveness has appeared, the tissues will be locally damaged and killed by amounts of the bacterial protein which are harmless to the normal body, and disturbing constitutional symptoms and even death may occur when amounts of the protein which would be harmless to the normal body find their way into the blood stream of the hypersensitive one. By the side of this hypersusceptibility of the tissues to the protein of the infecting bacteria there is also developed a heightened resistance to the growth of the bacteria, and their spread through the tissues and into the blood stream is markedly inhibited. The state of hypersusceptibility to the bacterial protein is ordinarily spoken of as allergy; the ability of the body to inhibit the growth and the invasion of the bacteria, and to neutralize the toxins which they may produce, constitutes acquired immunity.

It is well for anyone who writes or speaks about allergy to begin by defining clearly just what he, himself, means by that term, for the word 'allergy' has come to be applied to the most

diverse and unrelated types of altered bodily states. Some writers limit the term 'allergy' to hypersensitiveness to foreign protein; others include drug idiosyncrasy; still others speak of acquired immunity to bacteria as 'allergy'; and PIRQUET, who created the word, finally extended its meaning to include even the bodily changes which occur with advancing age, and which favour the development of malignant tumours (1). There is no doubt that a great deal of confusion has resulted from the indiscriminate and unstandardized use of the term 'allergy', and this especially, perhaps, where questions of immunity to infection are involved. I therefore wish to state at the outset that by 'allergy' I shall mean here only that state of specific hypersensitivity which develops as a result of the entry of foreign protein into the tissues, and which manifests itself locally by the occurrence of tissue damage and inflammation wherever the foreign protein, or even a specific fraction of the sensitizing molecule (haptene), lodges in the previously sensitized tissues. When the protein to which the body is sensitized enters the blood stream there ordinarily occur the constitutional symptoms of fever, malaise and prostration, often of severe degree, and sometimes leading even to death.

Now there is another type of hypersensitivity which manifests itself through effects which result from the spasmodic contraction of smooth muscle, principally that of the bronchi and of certain blood vessels. For this type of hypersensitivity, which is typified by anaphylactic shock, I reserve the term 'anaphylaxis'. All available evidence indicates that both the necrotizing-inflammatory (allergic) type of hypersensitiveness and the musculo-spasmodic (anaphylactic) type are the results of the interaction of the sensitizing antigen with an antibody specific in each case for the particular antigen, and it is therefore probable that both states of reactivity are fundamentally the same. However, since their effects are quite different, and since either condition can easily be established without the development of the other, it is convenient in the present state of our information to designate them by different terms.

In the case of anaphylaxis, the antibody ordinarily can be demonstrated in the circulating blood, and a normal animal can

be sensitized merely by injecting into it the blood of an anaphylactic one. However, this circulating portion of the antibody is an excess supply, and is not at all necessary for the specific contraction of the smooth muscle, for muscle removed from the anaphylactic body and washed free of plasma can still be thrown into violent contraction when brought into contact with the specific antigen *in vitro*. It is clear, therefore, that in anaphylaxis the effective antibody is that which is bound directly to the muscle cells. Now when the allergic, necrotizing-inflammatory type of hypersensitivity is produced experimentally by the injection of a foreign protein into the tissues, as in the case of the Arthus phenomenon, antibody is easily demonstrable in the circulation just as it is in anaphylaxis, and passive transfer of sensitivity can readily be effected. But, curiously, when this allergic type of sensitivity arises as a result of the liberation of bacterial protein into the tissues during infection, it is ordinarily impossible to demonstrate the sensitizing antibody in the blood stream, and the sensitivity cannot be transferred passively to a normal animal. Mrs. LEWIS and I, however, have been able to show by the method of tissue culture that in bacterial allergy the individual tissue cells of the allergic body are themselves markedly hypersensitive to the bacterial antigen, and remain so even when washed repeatedly to free them from the plasma of the allergic body (2). Thus, for example, the washed cells of the allergic, tuberculous body, when isolated in cultures, are readily killed by amounts of tuberculin which do not damage the isolated cells of the normal body at all. (Figs. 1, 2, 3 and 4.) It is therefore clear that in bacterial allergy, just as is the case in anaphylaxis, the effective antibody is that which is bound fast to the tissue cells but, in contrast to anaphylaxis, no appreciable excess of antibody circulates in the blood stream.

For many years attention has been focussed upon the phenomenon of allergy in tuberculosis, but it is becoming continually more apparent to all who give serious thought to the matter that the hypersensitive state plays an important rôle not only in tuberculosis, but in the pathogenesis of bacterial infections in general. In an increasing number of infections it is becoming evident that

various lesions and symptoms which were formerly supposed to be the direct results of bacterial poisons are actually the results not of bacterial poisons, but of the hypersensitive state. There is, therefore, at present a considerable ferment regarding the significance of this remarkable condition of hypersensitivity. Is it indispensable for the protection of the infected body? Or is immunity a completely separate and independent process? Is it a life-saving mechanism in spite of its ugly features, as many believe? Or is it rather an unnecessary and often harmful condition from which we should strive to protect the patient? Such questions as these are being asked on many sides today, and they must be answered before we shall be able to adopt a rational attitude toward allergy in the treatment of the many diseases in which it makes its appearance.

Now for years it has been quite generally believed that hypersensitiveness is necessary for the successful operation of immunity; and this chiefly for the reason that one of the results of hypersensitiveness is the development of a rapid and accentuated inflammation at any site at which the bacteria lodge in the sensitized tissues. This inflammation has been shown perfectly clearly to be merely the result of the fact that the bacterial antigen acts upon the allergic tissues as an irritating, necrotizing poison. Nevertheless, it has been held by most writers that, in spite of any local damage, the more prompt and exaggerated inflammation is necessary for the protection of the body as a whole, for it is assumed in the first place that it is the mechanical effect of the inflammatory exudate which is responsible for the localization of infection in the immune body and, in addition, the exaggerated inflammation is also assumed to be necessary for the more efficient destruction of bacteria which is a characteristic of the immune state.

Several years ago, during a study of the pathogenesis of tuberculosis, numerous circumstances were encountered which seemed to us to cast serious doubt upon the widely accepted view that allergy is necessary for the operation of immunity, and that hypersensitiveness can be regarded as a measure of immunity (3). Now it is quite generally agreed, even by those who regard



allergy as a mechanism of immunity, that by far the greater part of the destruction of tissue which occurs in tuberculosis is directly a result of the hypersensitivity of the tissues to the protein of the tubercle bacillus — a protein which, it must be remembered, has practically no power to damage the non-allergic body. The destruction of tissue occurring as a result of allergic hypersensitiveness is, of course, assumed to be a local sacrifice which the immune body must pay for the beneficial effects which are supposed to attend the exaggerated inflammation that occurs at any site at which hypersensitive tissues are injured by the protein of the bacillus. However, since the view that allergy is necessary for immunity is really only an opinion which rests upon no direct proof of any sort, we came to feel that it was a matter of considerable importance to determine definitely whether or not this allergic damage and death of tissue is actually a necessary accompaniment of the immune state, for it is obvious that if it is not, the perfection of methods directed toward the prevention of this damage by means of desensitization might be of great service in various bacterial diseases. On the other hand, if allergy is really a necessary part of immunity, as it is so widely believed to be, it would obviously be unwise to attempt to abolish it, for at the same time one would abolish or impair the efficiency of immunity. We therefore turned to a pointed experimental attack upon the question, and in the present paper I shall review for you the results of our studies which were carried out with the object of attempting to separate immunity from allergy and, if the separation could be accomplished, to determine whether or not immunity is any the less efficient in the absence of allergy.

In this investigation we have succeeded in separating immunity from allergy by three different types of experiment, and in a variety of different infections. First, we found that it is possible to establish acquired immunity without the concomitant development of allergy. Second, we were able to separate immunity from allergy by injecting the serum of allergic, immune animals into normal ones. The immunity was transferred to the latter, but not the hypersensitiveness. Finally, immunity was separated from allergy by means of desensitization. I may say at once that

in each of these different types of experiment we found that immunity operates in full force in the complete absence of allergic inflammation.

First I shall show you experiments, carried out in collaboration with Dr. CHESNEY and Dr. TURNER (4), which demonstrate that immunity can be established without the concomitant development of allergy. These particular experiments deal with syphilis, an infection in which allergy has long been known to occur, and in which immunity has repeatedly been assumed, without investigation, to be the result of the action of allergy (6) (5). We first inoculated our animals in the testis with spirochaetes derived from human chancres. Such inoculation is well known to confer a high degree of immunity to reinfection. However, when we reinfected our immunized animals with large numbers of virulent spirochaetes, acquired immunity manifested itself not by the assumed occurrence of allergic inflammation at the site, but by a remarkable indifference of the tissues to the presence of the injected spirochaetes. The site of reinfection remained practically normal and no metastatic lesions developed, in contrast to the non-immune controls in which a large local chancre and lesions in distant tissues regularly occurred. (Figs. 7, 8, 9 and 10.) It is therefore clear that allergy is not necessary for the operation of immunity in syphilis. I may say that the many similar re inoculations performed on human beings in the primary stage of syphilis have demonstrated that re inoculation in this stage is followed not by an exaggerated allergic lesion, but rather by no gross lesion at all. It is only in the late secondary and tertiary stages that allergy can be demonstrated by the luetin test, and it is significant that it is in this latter allergic stage of the disease that the progressive destruction of tissue is most marked.

In the second attack on the question we separated immunity from allergy by passive transfer. I have already discussed the reason why passive transfer of bacterial allergy can rarely, if ever, be accomplished. In these experiments, Dr. BROWN and I (7) rendered animals highly allergic and immune to the pneumococcus by vaccination with killed cultures, and we introduced

serum from these immune, allergic animals into normal ones. The latter were then infected with virulent pneumococci, and it was found that there occurred no allergic reaction whatever, and yet a potent immunity was present, the animals invariably surviving all of our test doses of pneumococci, which we carried as high as millions of lethal doses. (Figs. 5 and 6.)

Finally, now, the demonstration that when allergy is abolished by desensitization immunity is left intact. In these experiments, in which pneumococci and other bacteria have been used, Dr. JENNINGS and I (13) rendered rabbits allergic and immune by intracutaneous vaccination with dead organisms. Desensitization of half the animals was then accomplished by the intravenous injection of large amounts of a killed culture. The desensitized animals, the undesensitized ones and normal controls were then infected intracutaneously with virulent organisms, and it was found that although the desensitized animals showed no allergic reaction whatever, they were as completely immune to millions of lethal doses as were the allergic ones which developed an exaggerated inflammation and suffered a considerable local destruction of tissue because of their hypersensitiveness. (Figs. 11, 12, 13, 14 15, 16, 17, 24 and 25.)

These experiments on desensitization have been extended to tuberculous infection by Dr. ROTHCHILD, Dr. FRIEDENWALD and Dr. BERNSTEIN, in our laboratory. They have been able to show clearly that immunized guinea pigs can be kept for months in a state of complete desensitization without suffering any detectable loss of their immunity to virulent bacilli. In these experiments large numbers of animals are first rendered allergic and immune by vaccination with attenuated bacilli. Half of them are then desensitized by gradually increasing doses of tuberculin until they are able to tolerate without symptoms the extraordinarily large daily dose of two cubic centimetres of undiluted old tuberculin. At this point, the untreated allergic animals, the desensitized ones and a similar number of normal controls are infected with identical amounts of a virulent culture, and the desensitized animals continue to receive their large daily dose of tuberculin in order to maintain the state of desensitization

throughout the experiment. As you will see, the desensitized, completely non-allergic, animals were as highly resistant as were the allergic ones, and in addition the former suffered a negligible local destruction of tissue at the sites of infection as compared with the latter. (Figs. 18 through 23.)

The experiments which I have shown you make it clear that allergic inflammation is not at all necessary for the more efficient destruction of bacteria in the immune body. In the immune body, in which the capacity for phagocytosis is so greatly increased, the amount of inflammation which occurs as a response to the presence of the bacteria themselves is entirely sufficient to protect against millions of lethal doses of virulent organisms. Indeed, it is especially worthy of comment that in all of our various experiments in which allergy has been excluded, the most striking characteristic of acquired immunity has always been the remarkable indifference of the tissues to the infecting bacteria which are undergoing destruction. This is exactly the state of affairs which obtains in natural immunity. The tissues of the body with a high degree of natural immunity to a particular bacterium are relatively indifferent to the presence of that bacterium as it dies out. There is no appreciable death of tissue and inflammation is very slight in amount. This is obviously a condition of the body which is far superior to any state of reactivity in which an exaggerated destruction of tissue occurs while the bacteria are being destroyed, such as happens in the allergic body.

What, now, of that other manifestation of immunity — the inhibition of spread of bacteria from the site at which they lodge? This phenomenon is widely believed to be simply a mechanical result of the prompt allergic inflammation which is thrown about the bacteria and allergy, therefore, has been assumed to be necessary for its existence. However, in all of the experiments which I have shown you, blood cultures and microscopical studies made it perfectly clear that the immobilization of the bacteria in the immune, non-allergic body was just as effective as it was in the allergic one. Further studies on pneumococcal infection have demonstrated that in the immune body the spread of bacteria

is prevented primarily not by allergic inflammation, but rather by the action of antibody upon the bacteria, altering them in such a way that they adhere not only to themselves but also to the tissues of the immune body (8). Indeed, Miss McKEE and I (9) have shown that, even under conditions in which all inflammation is suppressed, at the time when normal controls are dying with huge spreading lesions and with heavy blood stream infection, the bacteria in the immune animals are still sharply localized at the precise spot where they were injected, in spite of the fact that not a leucocyte and not a particle of fibrin has been thrown out about them. Since the same result occurs in passively as well as actively immunized animals, it is clear that the primary agent responsible for the local immobilization of bacteria is the immune antibody and not allergic inflammation.

The experiments which I have demonstrated to you have been carried out in each instance on large numbers of animals and with careful attention to proper controls. They have shown consistently that neither of the two fundamental protective processes of the immune body (the prevention of spread of bacteria and their efficient destruction) is dependent upon the presence of allergic inflammation for successful operation.

Now since it is clear that allergy is not an essential part of immunity, and that the two phenomena can be separated from each other, it is obviously a matter of interest to know what would be the effect of the presence of allergy in the absence of immunity. This very interesting reverse side of the picture has just been obtained by SABIN, SMITHBURN and GEIGER, of the Rockefeller Institute, and by SEIBERT, of the Henry Phipps Institute for the Study of Tuberculosis, and they have kindly permitted me to quote their conclusions which are in the process of publication. These investigators, working independently, have succeeded in establishing a high degree of allergy by treating animals with large doses of purified tuberculo-protein. SEIBERT has shown that animals rendered allergic in this manner are hypersensitive to the protein of Old Tuberculin (12). When these allergic animals were tested for immunity by the injection of virulent bacilli, it was found that no immunity to infection was

present. Indeed, SABIN and her co-workers (10) found that the duration of life was actually shorter in their allergic rabbits than in normal controls, and SEIBERT likewise found that not only was the time of survival of the allergic guinea pigs shorter, but the extension of infection was hastened, and the amount of necrosis and caseation was much greater than in the controls (11). On the one hand, then, we have the fact that immunity acts efficiently in the complete absence of allergy, and, on the other hand, that a high degree of allergy can exist in the complete absence of immunity. It is obvious, therefore, that one may not use the tuberculin test and other similar allergic reactions as an index or measure of immunity, as has so often been done in the past. That allergy and immunity may, and frequently do coexist there is no doubt; but that they always coexist, or that they always parallel each other in degree is certainly not the case. Indeed, when allergy has been dissociated from immunity, as in the above experiments, its only recognizable effect has been to increase susceptibility.

In conclusion, I should like to state plainly that it is not my intention to imply that the reactions which are expressed in the form of hypersensitivity to foreign protein can never serve any useful end in any conceivable direction. I am not discussing here the possible teleological significance of the bodily changes which underlie allergy and anaphylaxis. I have sought merely to show you that allergy is not at all necessary for the operation of immunity, and to point out that in the many cases in which hypersensitiveness is recognized by all to be doing great damage to infected tissues and to be endangering life itself, we may, when we possess an adequate method, protect the body by desensitization without sacrificing the ability of the body to resist the infection by means of the acquired forces of immunity. The present methods of desensitization in bacterial hypersensitiveness are far from satisfactory but it is highly probable that safer and more efficient methods can be developed, and the search for such methods is a matter of major importance, not only for the investigation, but also for the treatment of bacterial diseases. It is only with such methods in our possession that we can deter-

mine accurately in the human being whether there are any conditions under which hypersensitiveness may play a beneficial rôle in infections, and under what conditions the abolition of hypersensitiveness in bacterial diseases may be as desirable and helpful as is the accomplishment of desensitization in food allergy, in asthma and in hay fever.

In a very realistic sense it may be said that the presence of allergy converts, in effect, a bacterium which does not produce a toxin into one which does — i. e., it converts the harmless protein product of bacterial disintegration into a violent and even lethal poison. It must be remembered (and it is, indeed, a rather remarkable fact) that in spite of the widespread and dogmatic assertions about the protective rôle of allergy, there is not one single experiment or observation on record through which hypersensitiveness has been shown to be necessary for the operation of immunity in any infection under any condition whatsoever. The studies presented in this paper serve, on the contrary, to place us in a position which permits us to proceed to investigate pointedly the results of freeing the infected body from the damaging effects of hypersensitiveness, with the knowledge that the abolition of allergy will not entail a loss of the protective power of acquired immunity.

#### References.

1. PIRQUET. Allergie des Lebensalters; die bösartigen Geschwülste. Leipzig, 1930.
2. RICH and LEWIS. Bull. Johns Hopkins Hospital, 1932, L, 115.
3. RICH and MCCORDOCK. Bull. Johns Hopkins Hospital, 1929, XLIV, 273.
4. RICH, CHESNEY and TURNER. Bull. Johns Hopkins Hospital, 1933, LII, 179.
5. RAMEL. Rév. méd. de la Suisse rom., 1925, XLV, 257.
6. LOW. Anaphylaxis and Sensitization, Edinburgh, 1924.
7. RICH and BROWN. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1930, XXVII, 695.
8. RICH. Bull. Johns Hopkins Hospital, 1933, LII, 203.
9. RICH and MCKEE. Arch. Pathol., 1932, XIV, 284.
10. SABIN, SMITHBURN and GEIGER. To be published in Proc. Nat'l. Tuberc. Assoc.
11. SEIBERT. To be published in Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
12. SEIBERT. Jour. Inf. Dis., 1932, LI, 383.
13. RICH and JENNINGS. Bull. Johns Hopkins Hospital, 1933, LIII, No. 4.



### Explanation of photographs.

Figs. 1 and 2. Tissue cultures of washed cells from normal guinea pig (Fig. 1) and allergic, tuberculous guinea pig (Fig. 2) 48 hrs. after planting in plasma containing Old Tuberculin. Minute dots are cells which have migrated from central explant. Very slight migration of allergic cells and all are dead. Excellent migration of cells of normal animal, and these are unharmed by the tuberculin.

Fig. 3. High power field from Fig. 1 showing well preserved cells of normal animal after 48 hrs. in tuberculin.

Fig. 4. High power field from Fig. 2 showing disintegration of allergic cells caused by tuberculin. Only nuclear fragments remain. The allergic cells remain well preserved in the *absence* of tuberculin. It is clear, therefore, that the cells themselves are hypersensitive to tuberculin.

Fig. 5. Section of lesion 24 hrs. after injection of pneumococci intradermally in animal immunized passively with serum from animal of Fig. 6. The inflammation is less than even in non-immune controls, but the animal is immune in the absence of the exaggerated inflammation of allergy such as Fig. 6 shows.

Fig. 6. Section of lesion 24 hrs. after injecting pneumococci (same dose as in Fig. 5) into allergic, immune animal. There is marked necrosis and inflammation. Fig. 5 shows that this allergic damage is not necessary for immunity.

Fig. 7. Site of infection in normal rabbit 24 hrs. after injection of virulent spirochaetes.

Fig. 8. Site of injection in immunized rabbit 24 hrs. after injecting same dose of spirochaetes as in Fig. 1. There is no accentuated allergic inflammation, yet the animal is immune.

Fig. 9. Site of infection 10 days after injecting spirochaetes into non-immune rabbit. The corium is destroyed and infiltrated with the inflammatory cells of the chancre.

Fig. 10. Site of infection 10 days after injecting spirochaetes (same dose as in Fig. 9) into immunized rabbit. The skin is normal, and at no time was there an allergic reaction.

Fig. 11. Site of infection (marked by dot) 24 hrs. after injecting pneumococci into skin of immune, desensitized rabbit. There is no macroscopic reaction, yet the animal is as immune as is a highly allergic one (see Fig. 12).



Fig. 12. Site of infection 24 hrs. after injecting pneumococci (same dose as in Fig. 11) into skin of immune allergic rabbit. There is a large allergic lesion with destruction of tissue.

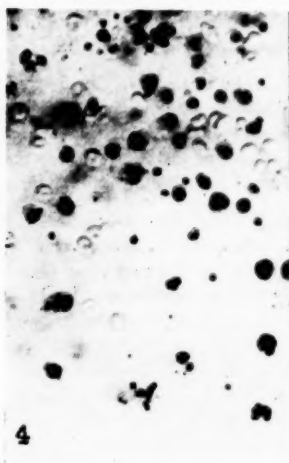
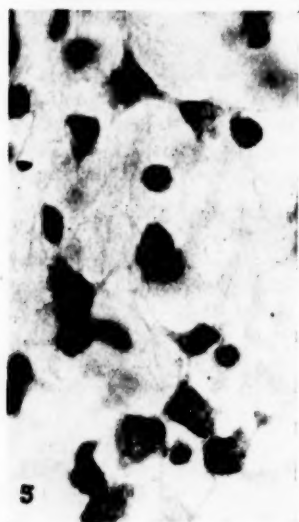
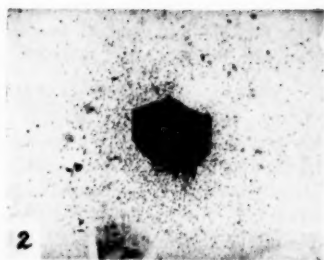
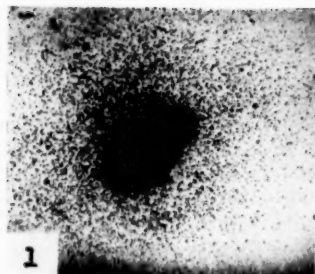
Figs. 13, 14, 15. Sections of skin of immune, desensitized rabbit (Fig. 13), immune, allergic rabbit (Fig. 15), and non-immune control (Fig. 14) 7 hrs. after intradermal injection of pneumococci (same dose in each). The amount of inflammation in the desensitized animal is far less than even that in the control, while the undesensitized immune shows much more necrosis and inflammation than either of the others. Comparison between the distances from underlying muscle to surface epithelium provides an estimate of the relative degree of distension of the tissues with inflammatory exudate. The desensitized animal is spared the destruction of tissue which the allergic one suffers, yet is as immune as the latter.

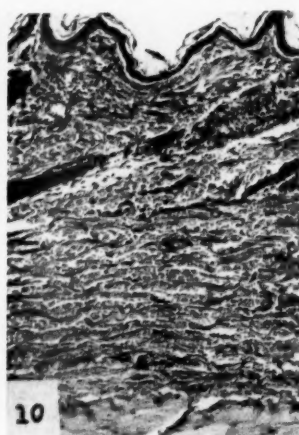
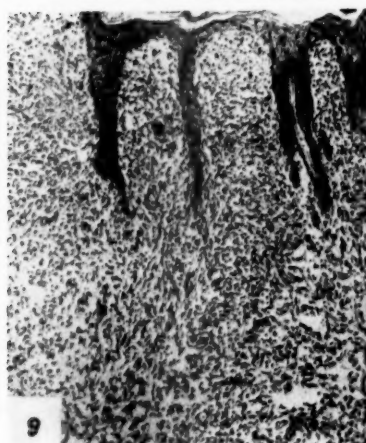
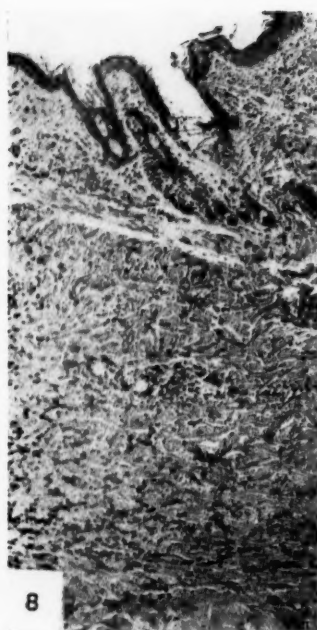
Figs. 16 and 17. Low power microphotograph showing entire area of infection with *Pasteurella aviseptica* at end of 24 hrs. in immunized, desensitized animal (Fig. 16) and immunized, allergic animal (Fig. 17). The latter shows a huge abscess, with great destruction of tissue. The reaction in the desensitized animal is far less, yet immunity is as potent as in the allergic one. (See Figs. 24 and 25.)

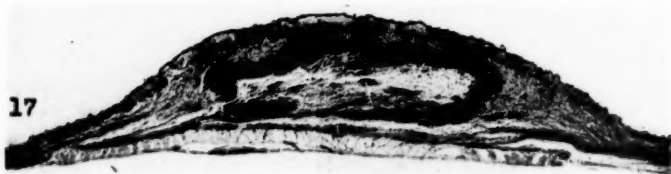
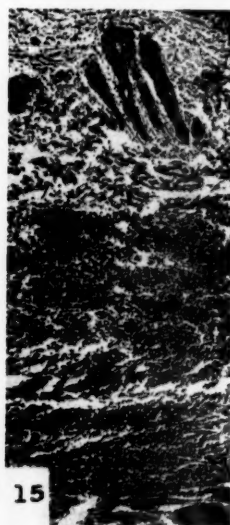
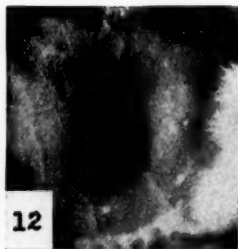
Figs. 18, 19, 20. Sites of infection in immunized, highly allergic (Fig. 18), immunized, desensitized (Fig. 19), and normal control (Fig. 20) guinea pigs 72 hrs. after injecting identical doses of virulent tubercle bacilli intradermally. Fig. 18 shows the sloughing ulcer characteristic of the Koch phenomenon, and which has been believed to be necessary for the protection of the body as a whole. However, the desensitized animal has only a minute nodule no larger than the non-immune control and yet is as highly immune as is the allergic one, as Figs. 21, 22, and 23 will show.

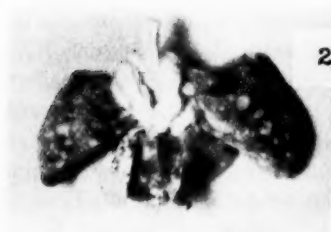
Figs. 21, 22, 23. Lungs and spleens of immunized, allergic (Fig. 22), immunized, desensitized (Fig. 23), and non-immune control (Fig. 21) guinea pigs 6 weeks after the injection of virulent tubercle bacilli. The control shows massive tuberculosis with characteristic enormous spleen. There is only a rare, minute tubercle in the organs of the allergic animal, and the desensitized animal (which was kept desensitized continually throughout the experiment) is as free from lesions as is the allergic one.

Figs. 24 and 25. Sites of infection 24 hrs. after injecting same dose of *Pasteurella aviseptica* into immunized, desensitized rabbit (Fig. 24) and immunized, allergic rabbit (Fig. 25). The desensitized animal is spared the necrosis and ulceration which occurs in the allergic one, and yet is just as immune as is the latter (cf. with Figs. 16 and 17). (Photographs by Mr. Milton Kough).









21



22



23



24



25

## Klinik der Allergie bei infektiösen Krankheiten.

Von **FRANZ HAMBURGER**, Wien.

Es ist mir eine grosse Ehre und Freude, dass ich auf dem Internationalen Kongress für Kinderheilkunde einen Bericht über Allergie machen darf. Dies umsomehr als ich an der Klinik Escherich die Beobachtungen Pirquets über die Serumallergie und vaccinale Allergie miterlebt habe. Ich hatte schon vor der Aufstellung des Wortes Allergie darauf hingewiesen, dass die spezifische Änderung, die ein Tier nach einer experimentellen Erkrankung aufweist, ebenso oft eine erhöhte Empfindlichkeit wie eine erhöhte Widerstandsfähigkeit ist, was auch von Pirquet in seinem klassischen Aufsatz über Allergie ausdrücklich erwähnt ist.

Wenn ich nun über die Klinik der Allergie infektiöser Erkrankungen im Kindesalter sprechen soll, so muss ich der berechtigten wissenschaftlichen Forderung genügen, Begriff und Wort Allergie abzugrenzen. Es ist am besten, wir hören den Schöpfer des Wortes selbst. **PIRQUET** schreibt:

»Wenn die Antikörper, die sich bei einem krankhaften Prozess bilden, keine schützende, sondern eine prädisponierende Wirkung für eine neuerliche Erkrankung haben, so ist es wohl nicht angemessen, den Zustand, der auf die erste Erkrankung folgt, Immunität zu nennen. Ich habe darum vorgeschlagen, hierfür den Ausdruck Allergie zu gebrauchen, der von allos und ergēia gebildet ist und nichts besagt als veränderte Reaktionsfähigkeit.

Allergie ist nicht identisch mit Überempfindlichkeit, sondern soll den grossen Komplex zusammenfassen, den wir heute unter 'Immunitätsreaktionen' verstehen; der Ausdruck Immunität soll einen Unterbegriff davon bilden, er soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo der Organismus vollständige Unempfindlichkeit erworben hat.« (»Vaccination und vaccinale Allergie« S. 131.)

An anderer Stelle heisst es:

»Die Bezeichnung Immunität soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo die Einbringung der fremden Substanz in den Orga-

nismus gar *keine klinische* Reaction gibt, wo also eine vollkommene Unempfindlichkeit vorhanden ist, . . . » (aus Allergie, M. M. W. 1906, Nr. 30, S. 1458).

Also die ganzen Immunitätsreactionen zusammengenommen gehören hierher, Allergie ist nicht identisch mit Überempfindlichkeit, die Immunität ist ein Unterbegriff, gehört also auch zu dem grossen Begriff »Allergie«. Wenn Pirquet damals den Begriff Immunität nur für völlige Unempfindlichkeit reserviert wissen wollte, so geht daraus hervor, dass er die antitoxische Immunität auch zur Allergie rechnete. Wir dürfen aber nicht vergessen, dass Pirquet damals zwei Dinge noch nicht wusste: 1) dass die Cutanreaction zum Nachweis der Vaccineallergie nicht völlig ausreichend ist; 2) dass die Tuberculoseallergie trotz Überempfindlichkeit gegen grosse und mittlere Dosen mit einer klinisch völligen Unempfindlichkeit gegen ganz kleine Dosen verbunden ist. Das sind alles Gründe, um auch weiterhin, sowie Pirquet es ursprünglich wollte, den Allergiebegriff ganz weit zu fassen. Dieser Begriff umfasst alle Immunitäts- und Anaphylaxiereactionen. Die Argumentation bei dieser ursprünglichen Definition, dass die Allergie zuviel umfasst, ist nicht stichhaltig. Im Gegenteil. Durch die Beschränkung des Wortes Allergie auf Erscheinungen der Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie wird das Verständnis vieler pathologischer Erscheinungen nicht erleichtert, sondern erschwert. Ist ja doch dieses Wort geprägt worden um verschiedene Erscheinungen zusammenzufassen.

Nach der Pirquet'schen Lehre ist die Allergie sowohl wie auch die Krankheit selbst an die Anwesenheit von Antikörpern gebunden. Die Krankheit ist die Manifestation der Reaction zwischen Antigen und Antikörper. Diese Lehre ist wohlbegründet und ist ein integrierender Bestandteil der Klinik und Pathobiologie der Infektionskrankheiten. Diese Lehre darf nicht verdreht werden, wenn man nicht die von Pirquet geschaffene Klarheit verlieren will.

Man hat allen Grund zur Annahme, dass die meisten Infektionskrankheiten schon bei der ersten Attacke auf Allergie beruhen. Mit anderen Worten, der Ausbruch der meisten Infektionskrankheiten ist bedingt durch die Allergie, d. h. durch Anti-

körper, die mit den seit der Infection reichlich vermehrten Erregern zur Reaction kommen.

Dass die Allergie sogar schon vor dem Krankheitsausbruch in einem geringen Grade vorhanden ist, wurde von mir vor vielen Jahren gezeigt.

Aber nicht nur die Infektionskrankheiten sind allergisch bedingt, sondern auch sehr viele nicht-infektiöse Krankheiten, über die die Herren PÉHU und WORINGER besonders berichten. So sehen wir, dass das Gebiet der Krankheiten, in denen die Allergie von Bedeutung ist, ausserordentlich gross ist, und es ist ja auch der Begriff der Allergie ein ausserordentlich umfassender, wie wir gesehen haben. So spielt denn die Allergie in allen Krankheiten mit Ausnahme der Avitaminosen und der Neurosen eine ganz hervorragende Rolle. Dass es auch bei den Geschwulstkrankheiten eine Allergie gibt, erscheint nicht unwahrscheinlich; doch ist dies für den Pädiater von keiner wesentlichen Bedeutung.

So wie die Disposition aus vielen Teilfaktoren besteht, welche wir nicht alle kennen, so besteht auch die Allergie aus Teilfaktoren, die uns nicht alle bekannt sind. Nach der Vorstellung Pirquets gehört hieher die antitoxische Reaction ebenso wie die anaphylaktische, wohl aber auch noch manche andere Reactionen, die wir auch heute noch nicht kennen. Es sind dies Reactionen, die sich im Körper zwischen menschlichen Zellen und ihren Derivaten einerseits und den Krankheitserregern und ihren Derivaten andererseits abspielen.

Es ist kein Zweifel, dass die Immunität im Sinne der alten Ärzte bei vielen Infektionskrankheiten fast ausschliesslich auf der Fähigkeit zur sofortigen Reaction beruht (Pirquet-Schick'sches Gesetz). Schon 10 Jahre vor Pirquet hat BUTTERSACK geschrieben: »Ein Mensch wird nicht nur dann als immun bezeichnet, wenn die jeweiligen Keime in ihm überhaupt nicht zur Entwicklung kommen, sondern auch dann, wenn deren Entwicklung früher gehemmt wird, ehe sie einen in die Augen fallenden Effekt hervorgebracht haben«. So ist die Allergie bei vielen, wahrscheinlich den meisten Infektionskrankheiten die Ursache der Immunität



gegen neuerliche Infektion. Dieselbe Allergie äussert sich zwar bei den spontanen Reinfektionen, denen die meisten Menschen ausgesetzt sind, als Immunität, aber im Laboratoriumsversuch, unter der Voraussetzung der Reinfektion mit sehr grossen Dosen manifestiert sie sich als Überempfindlichkeit, als sogenannte Anaphylaxie. Die Allergie ist ein Folgezustand einer ein- oder mehrmaligen Infektion und bedingt Immunität gegen Reinfektion. Wir unterscheiden eine antitoxische und eine anaphylaktische Immunität.

Das klassische Beispiel für antitoxische Immunität ist die Diphtherie, für anaphylaktische Immunität die Tuberkulose. Man darf aber nicht glauben, dass bei einer Infektionskrankheit nur die eine oder andere Form der Allergie vorkommt, sondern es kommen diese beiden Formen der Allergie oder Immunität bei derselben Krankheit nebeneinander vor und können miteinander interferieren. Heute wissen wir gerade für die Diphtherie, dass es nicht nur eine antitoxische Allergie, sondern auch eine anaphylaktische gibt. Aber auch bei der Tuberkulose dürfen wir das keineswegs für ausgeschlossen halten, wenn auch Beweise fehlen. Bei der Diphtherie schenkt man sein Interesse im allgemeinen nur der antitoxischen, bei der Tuberkulose nur der hyperergischen oder anaphylaktischen Allergie. Wenn sich jemand der Zuhörer daran stossen sollte, dass hier einmal das Wort Allergie und das anderemal das Wort Immunität im selben Sinne gebraucht wird, so möchte ich darauf aufmerksam machen, dass man unter Immunität auch heute noch keineswegs nur die erworbene Unempfindlichkeit, sondern auch die Reinfektions-Immunität versteht, die sehr eng mit Überempfindlichkeit verbunden ist. Die Reinfektions-Immunität ist eben bei den kleinen Infektionsdosen, die fast ausschliesslich in Betracht kommen, mit scheinbarer Unempfindlichkeit verbunden, weil die Reaktion nicht zur Beobachtung kommt. Diese Reinfektions-Immunität ist mit klinischer Unempfindlichkeit verbunden, ist also echte klinische Immunität.

Theoretisch ist die Allergie die *potentielle Energie*, die durch Antikörper aller möglichen Arten Agglutinine, Bakteriotropine,

Antitoxine usw. bedingt ist. Diese Antikörper können bei ihren Reaktionen mit den Krankheitserregern und ihren Derivaten zu Krankheitserscheinungen führen. Sie müssen es aber nicht. Obwohl solche Reaktionen klinisch latent verlaufen können, hat sich doch die Allergie entwickelt, wie wir das mit Bestimmtheit von der Tuberkulose, der Dysenterie, der Diphtherie etc. wissen und mit Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen für viele andere Infektionskrankheiten.

Es ist nun nicht meine Aufgabe, über diese Antikörper, wie wir sie im Laboratorium nachweisen können, zu sprechen, sondern nur von der Klinik der Allergie.

Die klinischen Äusserungen der Allergie bestehen erstens in den Krankheitserscheinungen selbst, zweitens ganz besonders in den künstlich erzeugten Reaktionen, hervorgerufen durch die Antigene der betreffenden Krankheitserreger. Es ist begreiflich, dass wir uns mit den Krankheitssymptomen an sich nicht viel beschäftigen werden, denn das wäre fast gleichbedeutend mit der klinischen Symptomatologie der Infektionskrankheiten, wohl aber haben wir uns ganz besonders zu beschäftigen mit den artefiziellen klinischen Reaktionen durch künstlich hergestellte Antigene. Hier wird es besonders die Tuberkulose sein, die uns zu beschäftigen haben wird, denn von keiner Erkrankung wissen wir in dieser Richtung soviel, wie von der Tuberkulose.

Es kommt nun zuerst die Frage, wie wird die Allergie klinisch nachgewiesen, ferner wann entsteht die Allergie, wie lange dauert sie an, wie wird sie gemessen, was für Veränderungen ist sie unterworfen? Was leistet die Allergieprüfung in der Klinik, also in Diagnostik, Prognostik, Prophylaxe und Therapie?

Die Allergie wird klinisch nachgewiesen durch die Applikation des Antigens auf der Haut, unter der Haut, in der Haut oder auf den Schleimhäuten. Voraussetzung ist, dass man des Antigen in einer ungefährlichen, wirksamen Form zur Verfügung hat. Solche Antigene haben wir vorderhand nur für sehr wenige Krankheiten. Weitaus das beste, weil konzentrierteste ist das Tuberculin Kochs. Es sei ausdrücklich betont, dass sich alle andern vielfach empfohlen Tuberculine, führen sie welchen Namen immer, vom Alt tuberculin Kochs nicht qualitativ, sondern nur quantita-

tiv unterscheiden. Auch das Perlsuchttuberculin unterscheidet sich vom humanen nur quantitativ und nicht qualitativ.

Mit dem Tuberculin war man imstande, sehr wichtige Fragen der Tuberculosepathologie zu klären. Es erwies sich freilich, dass die von Pirquet erfundene Cutanapplikation wegen ihrer ungenügenden Verlässlichkeit durch die Stichreaction ergänzt werden musste (REUSCHEL, HAMBURGER). Mit der Anwendung vorsichtig gesteigerter Tuberculindosen gewann man in der 1 mg Stichreaction eine biologisch-klinische Methode von einer Genauigkeit, wie sie von keiner anderen klinischen Methode bei irgend einer Krankheit erreicht wird. Die von MANTOUX stammende Behauptung, dass man mit einer einzigen Injektion von 0,02 mg auskommen könne, hat sich als irrig erwiesen. Ohne die 1 mg Stichreaction hätte man eine ganze Zahl von klinischen Tuberculosefragen nicht endgiltig entscheiden können.

Unter der Voraussetzung der richtigen Anwendung der Tuberculinreaction können wir die früher aufgestellten Fragen zum Teil ganz, zum Teil fast ganz verlässlich beantworten.

Wann, d. h. wie lange nach der Erstinfektion wird die Allergie nachweisbar? Bei der Tuberculose wissen wir von einigen wenigen, aber relativ genau beobachteten Fällen, dass die Allergie bereits 2—3 Wochen nach der ersten Infektion vorhanden ist. Diese Zeit ist gemessen mit der 1 mg-Stichreaktion. Die Stichreaction mit 100 Milligramm gemessen, ergab in einem Fall schon 10 Tage nach der Infektion ein positives Resultat. Es ist bei dieser Gelegenheit darauf zu verweisen, dass bei der Tuberculose des Meerschweinchens die Allergie regelmässig beträchtliche Zeit vor dem Auftreten der Primärkomplexe nachweislich ist. Dem entspricht auch die Tatsache, dass bei diesem Tier auch die Reinfektionsimmunität lange vor dem Auftreten des Primärkomplexes vorhanden ist. Dem entspricht ferner die Tatsache, dass sowohl beim Vaccinationsprozess Allergie und Reinfektionsimmunität, als auch bei der Serumkrankheit die Allergie vor der eigentlichen Erkrankung vorhanden ist. Also vor der ersten Manifestation der Tuberculose-Krankheit ist der Organismus allergisch.

Wie lange dauert die Allergie an? Diese Frage ist für die Tuberculose kurz und klar zu beantworten: das ganze weitere

Leben. Ebenso wie die vorige Frage ist auch diese Frage nur mit Hilfe der 1 Milligramm-Stichreaction zu beantworten gewesen. Nur äusserst selten kommt es bei der Tuberculose zu einer biologischen Ausheilung mit Vernichtung aller Bazillen. Man nimmt heute ziemlich allgemein wohl mit Recht an, dass die Tuberkelbazillen in dem einmal infizierten Menschen am Leben bleiben bis zum Tod des betreffenden Menschen. In diesem Zustand der inaktiven Tuberculose werden von den wohleingeschlossenen Bazillen die allergischen Kräfte wach erhalten. So wird die Allergie zum Schutz gegen Exacerbation und Reinfektion zeitlebens erhalten. So ist es dann verständlich, warum nicht die Vernichtung, sondern nur die Hemmung der Erreger von der Natur angestrebt wird. Würden sie ganz vernichtet, so würde der Organismus des Anreizes zur Allergisierung entbehren, so langsam seine Allergie und damit auch seine Immunität gegen Reinfektion verlieren. Dass es ausnahmsweise zur völligen Vernichtung kommt, geht aus den so seltenen Fällen hervor, wo die Tuberculinallergie wieder völlig verloren geht und die betreffenden Kinder auch klinisch von der Tuberculose geheilt sind. In mehr als 99 % bleibt aber die Tuberculosallergie zeitlebens bestehen. Sie mag auf ein tiefes Niveau herabgehen, verschwindet aber nicht ganz. Diese so sehr wichtige Tatsache konnte nur mit der Stichreaction festgestellt werden. Die Cutanreaction hat hier irreführt, weil sie eben nur die höheren Allergiegrade anzeigt. Höhere Allergiegrade bei gesunden Menschen findet man gewöhnlich nur in den ersten Jahren nach der Infektion oder nach einer Tuberculosekrankheit, oder aber bei gesunden Menschen, die öfteren Reinfektionen ausgesetzt sind.

Dass avirulente Tuberkelbazillen wie z. B. Calmette BCG eine Tuberkulin-Allergie hervorrufen können, ist bekannt; dass die Perkutanreaktion von BCG hervorgerufen ein anderes Aussehen hat, als die von gewöhnlichen Tuberkelbazillen nach Spondaninfektion bedingte, sei kurz erwähnt.

Wie wird die Tuberculinallergie gemessen? Antwort: durch Injektion abgestuft verdünnten Tuberculins. Die Tuberculinallergie der meisten Kinder mit oder auch kurz nach aktiver Tuberculose liegt bei ungefähr 1 : 100,000 d. h. diese Kinder rea-

gieren auf die Injektion von 0,1 c. c. Koch'schen Alttuberculins in Verdünnung von 1 : 100,000 mit lokalem Entzündungserscheinungen. Der Allergiegrad mancher Kinder liegt aber tiefer und schwankt zwischen 1 : 10,000 bis 1 : 100; nur sehr selten, d. h. in weniger als 1 % liegt er bei 1 : 10.

Nun kommen wir zu der Frage, welche Faktoren die Allergie qualitativ oder quantitativ beeinflussen. Die Allergie wird beeinflusst quantitativ durch spezifische und durch nicht spezifische Momente. Es ist zweckmässig, die Erhöhung der Allergie und ihre Erniedrigung getrennt voneinander zu besprechen.

Die Erhöhung der Allergie wird nur durch spezifische Momente bewirkt. Hierher gehört vorerst einmal die Zunahme der Allergie in der Incubationszeit. Sie nimmt bei der Tuberculose langsam in dieser Zeit zu, erreicht nach ungefähr 6—8 Wochen ihren Höhepunkt. Es ist dies wohl auch die Zeit, da in den Fällen, wo es überhaupt zu einer klinischen Manifestation, also zu einer Krankheit kommt, bestimmte Symptome wie Initialfieber, Erythema nodosum und Conjunctivitis ekzematosa auftreten als Ausdruck des subprimären Stadiums. In dieser Zeit hat nun die Cutanreaction auch ein besonderes Aussehen: sie ist blasig, zeigt nur eine geringe Infiltration und geht rasch zurück, hinterlässt aber einen oberflächlichen Substanzverlust. Allmählich — nach noch nicht festgestellter Zeit — gewinnt dann die Cutanreaction ihren nunmehr gewöhnlich dauernd bleibenden Charakter: es kommt zur derben, etwas geröteten Papel mit oder ohne Rötungshof.

Die Cutanreaktion kurze Zeit nach der Erstinfektion ist also gewöhnlich blasig und überdies zeigt sie noch nicht die Neigung zum Wiederaufflammen unter dem Einfluss einer neuerlichen Tuberkulinapplikation wie dies bei längerem Bestehen einer Tuberkulose bekannt ist. (H. KOCH.)

Der Allergiegrad ist nun nicht nur bei verschiedenen Individuen verschieden, sondern er ist bei demselben Individuum nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen. Diese Schwankungen sind oft sehr gross. Sie betragen unter Umständen das 10-fache bis 100,000-fache des Grundwertes.

Die spezifischen Ursachen der Allergieschwankungen sind

entweder natürliche oder künstliche. Die Schwankungen sind entweder positiv oder negativ. Man spricht von positiven oder negativen Phasen der Tuberculinallergie. Jede Vermehrung von Tuberculin oder von Tuberkelbazillen ruft eine Reaction hervor, die unmittelbar von einer negativen Phase, also von einer Verminderung der Allergie gefolgt ist. Diese negative Phase ist bei verschiedenen Individuen von verschieden langer Dauer und noch immer nicht genügend studiert. Die Abnahme beträgt das 10—100 fache des Ausgangswertes. So kann ein Kind, das heute auf  $\frac{1}{1000}$  Milligramm positiv reagiert, schon am nächsten Tag auf  $\frac{1}{100}$  Milligramm fraglich oder gar nicht reagieren. Aber schon 4—5 Tage später reagiert es auf  $\frac{1}{1000}$  oder gar auf  $\frac{1}{10000}$  Milligramm wieder positiv. Die Allergie ist wieder angestiegen, unter Umständen höher als vordem: positive Phase. (Sensibilisierung). Auf neuerliche Tuberculininjektion kommt es wieder zuerst zur negativen, dann zur positiven Phase. Dadurch dass man immer weiter mitten in der negativen Phase steigende Tuberculindosen injiziert, kann man ein Individuum in wenigen Wochen von einer Allergie von  $\frac{1}{1000000}$  auf eine Allergie von  $\frac{1}{10}$  oder sogar von 1 bringen, d. h. es reagierte anfangs auf 0,001 mg und am Ende der Desensibilisierung kaum auf 100 oder gar 1,000 mg. Man nannte das ursprünglich Tuberculinimmunisierung, jetzt aber wohl viel richtiger Desensibilisierung.

RICH hat die ausserordentlich wichtige Tatsache mitgeteilt, dass tuberkulöse Meerschweinchen mit Tuberculin völlig desensibilisiert, auf Reinfektion selbst mit grössten Dosen von lebenden Tuberkelbazillen nicht mehr überempfindlich sind, dabei aber trotzdem ihre Immunität behalten. Ich kann diese Beobachtungen auf Grund von Nachprüfungen bestätigen. Zur Erklärung dieser Erscheinungen erscheint es mir zweckmässig, die Allergie-Reaktion bei der Tuberculose in zwei Akte zu zerlegen, wie ich dies schon seit vielen Jahren bei der Besprechung einschlägiger Fälle zu tun pflege.

Der erste Akt ist der der sofortigen Fixation der Bazillen oder des Tuberculins an der Applikations- oder Reinfektionsstelle. Der zweite Akt besteht in Entzündungs- eventuell auch Zerstörungsvorgängen eben dort. Im ersten Akt ist der mensch-

liche Organismus aktiv, im zweiten zum Teil passiv beteiligt. Im ersten Akt hindert er das Gift an der Verbreitung im Körper, im zweiten Akt leidet er unter den Folgen dieser immerhin erfolgreichen Anstrengung. Mit dieser Erklärung werden einerseits die wichtigen interessanten experimentellen Beobachtungen des Herrn Coreferenten RICH verständlich, andererseits versteht man, warum sowohl hochaktive, wie auch ganz inaktive Tuberculosefälle eine hohe Allergie zeigen können. So wird auch das Contrastphänomen, bestehend in starker Cutanreaction bei geringer Stichreaction, verständlich. Dass das nur eine Hypothese ist, braucht nicht besonders betont zu werden. Ein näheres Eingehen auf diesen Erklärungsversuch ist wegen Zeitmangel nicht möglich. Vielleicht gibt die Diskussion dazu Gelegenheit.

Aber eines sei ausdrücklich betont: Der vor 25 Jahren von mir ausgesprochene Satz, »die Tuberkulinreaction ist ein Indikator einer relativen Tuberkuloseimmunisierung« wird dadurch nicht berührt, denn der Zustand der Desensibilisierung ist zwar ein sehr interessantes Laboratoriums-Phänomen, kommt aber spontan kaum jemals vor.

Dasselbe, was künstliche Tuberculineinverleibung bewirkt, kann auch spontan durch neuerliche Infektion (äussere Ursache) oder durch Reaktivierung der Tuberculose (innere Ursache) bewirkt werden. POLLAK hat als erster gezeigt, dass Kinder die im »tuberculösen Milieu« wohnen, eine hohe Allergie haben. Zur Allergiesteigerung aus inneren Ursachen ist eine vorausgehende negative Phase anzunehmen. Während dieser Zeit vermehren sich die Bazillen, treten in die Blutbahn über, bleiben in irgendwelchen Organen haften und rufen die Allergiereaction mit darauffolgender negativer Phase hervor. Ist die Überschwemmung mit Bazillen eine sehr reichliche, so kann die Allergie sehr stark sinken: die Cutanreaction oder Percutanreaction ist negativ, erst die Stichreaction ist auf  $\frac{1}{100}$  mg oder gar erst auf 1 mg positiv. Bringt der Organismus die nötige Allergie nicht mehr auf, so kommt es zum Exitus wie bei der Meningitis oder der »Miliaren«. Es kann aber auch wieder zur positiven Phase kommen und nach längerer Dauer des Phasenwechsels kommt es zur Heilung. Über die Allergieschwankungen bei tuberculösen Krankheiten kann



man vorderhand keine brauchbaren Untersuchungen anstellen, weil jede Tuberculinapplication die Allergie beeinflusst und man daher nicht feststellen kann, wieviel von einer Allergieänderung auf Rechnung der Tuberculineinverleibung und wieviel auf Rechnung Krankheitsvorganges kommt.

Die Tuberkulinallergie wird aber auch durch nicht-spezifische Faktoren beeinflusst. Es sind vor allem alle möglichen Infektionskrankheiten, die die Allergie vermindern: Masern, Variellen, Pertussis, Pneumonie und manche andere. Die Allergie verschwindet dabei nicht, sondern ist nur mehr weniger stark herabgesetzt. Auch das Licht hat einen Einfluss auf den Verlauf der Tuberculinreaction. Sie ist intensiver und verläuft kürzer. (BRATUSCH u. ASPERGER.)

Aber auch Unterernährung bewirkt manchmal Herabsetzung der Tuberkulin-Allergie, wie wir aus den Untersuchungen der Nachkriegsjahre an den Kindern in Österreich wissen. Dass noch manch andere Faktoren die Tuberkulin-Allergie beeinflussen, besonders im Sinne der Herabsetzung, ist ziemlich sicher. Sie sind noch nicht ausgiebig studiert. Es gibt dann noch sogenannte spontane Schwankungen der Tuberkulin-Allergie. Sie sind in Wirklichkeit wahrscheinlich nicht spontan, sondern durch unbekannte Faktoren bedingt. Es scheint, dass hier auch die Jahreszeiten eine gewisse Rolle spielen. Vielleicht auch der schwankende Vitamingehalt der Nahrung, doch kann man hier vorderhand nichts als Vermutungen bringen. Das eine ist wohl sehr wahrscheinlich, dass die Herabsetzung der Tuberkulin-Allergie eine erhöhte Disposition zur Tuberculosexacerbation bedingt. Es entspricht dies den anergischen Perioden Pirquets. Noch einmal sei wegen der Wichtigkeit darauf hingewiesen, dass herabgesetzte Tuberkulin-Allergie bei Tuberculose-infizierten Kindern, charakterisiert durch negative cutane oder percutane Reaktion, zur Vorsicht mahnen muss.

#### **Was leistet die Allergieprüfung in der Klinik?**

Auch hier ist es wieder fast nur die Tuberkulose, wo bisher die klinische Allergiemethode Wertvolles geleistet hat. Auch bei



dieser Gelegenheit sei ausdrücklich erwähnt, dass die Milligramm-Stichreaktion erst die Möglichkeit für exakte Arbeit gegeben hat, indem erst diese Methode die für die exakte Methodik notwendige Verlässlichkeit gibt. Machte die Cutan-Reaktion Fehler von 10 bis unter Umständen 30 %, so ist die Fehlergrösse bei der Milligramm-Stichreaktion kaum 1 %. Die Feststellung der Zugehörigkeit bestimmter klinischer Krankheitsbilder zur Tuberkulose wurde auf diese Weise möglich. Die Conjunctivitis ekzematosa, das Erythema nodosum, die Pleuritis serosa wurden mit Hilfe der Tuberkulinreaktion an der Hand zahlreicher Fälle als tuberkulös erkannt. Die Tatsache, dass die so häufigen Fälle von Polyadenie am Halse nicht tuberkulöser Natur sind, war ebenfalls nur durch die Tuberkulinreaktion feststellbar. Es war dies ein ganz besonders wichtiger Fortschritt für die klinische Pädiatrie. Hierher gehört auch der Begriff des schwachen Kindes (SPERK) oder habitus asthenicus (STILLER). Dass diese Zustände nicht mit Tuberkulose zusammenhängen, war nur durch die Tuberkulinreaktion möglich, ebenso die Feststellung, dass es chronische Knochen- und Gelenkserkrankungen gibt, welche tuberkulose-ähnlich, aber doch nicht wirklich tuberkulös sind.

Aber nicht nur in der Abgrenzung bestimmter Krankheitsbilder als tuberkulös oder nicht-tuberkulös hat die Allergiemethode Klarheit bei der Tuberkulose gebracht, sondern auch im einzelnen Fall ist diese Methode für die Diagnostik von grosser Wichtigkeit. Hat bei den bisher besprochenen Krankheitsbildern nur die statistische Untersuchung, also die Untersuchung an einem grossen Material Klarheit gebracht, so ist hier im einzelnen Fall die Allergieprüfung wenn auch nicht mehr soviel wie dort, so doch immerhin etwas zu leisten imstande. Dass die positive Allergieprobe nicht die tuberkulöse Natur eines Leidens beweist, ist allbekannt, immerhin aber doch nicht so allgemein berücksichtigt. Die grosse Bedeutung der Tuberkulinreaktion im einzelnen Fall liegt in ihrem negativen Ausfall und diese Tatsache wird leider in der Praxis nicht genügend ausgenützt. Das liegt besonders daran, dass die cutane und perkutane Reaktion nicht mit völliger Sicherheit bei ihrem negativen Ausfall beweisend sind und die Stichreaktion etwas langwieriger ist und Schmerzen

macht. Immerhin soll sie bei dringendem Verdacht auf Tuberkulose und bei Kindern aus belasteten Familien nach vorausgegangener Cutanreaktion unbedingt gemacht werden. Die negative 1 Milligramm-Stichreaktion lässt, von ganz kachektischen, von ganz schwer kranken Kindern abgesehen, mit 100 % Sicherheit eine Tuberkulose ausschliessen. Es scheint, dass bei phthisebelasteten Kindern gelegentlich die Allergie herabgesetzt, daher die Cutanreaktion negativ und erst die Stichreaktion positiv ist.

Die Allergieprobe in der Prognostik ist gewiss auch manches zu leisten imstande, wenn auch hier Vorsicht am Platze ist und man sich vor einer Überwertung hüten muss. Niedere Tuberkulinallergie bei ausgesprochener Tuberkulose ist, bekanntlich freilich nur mit Wahrscheinlichkeit, als ungünstig anzusehen. Aber bei der Pleuritis und Peritonitis trifft das keineswegs immer zu. Auch die schlechte Sensibilisierbarkeit darf im allgemeinen als prognostisch ungünstig angesehen werden (BESSAU), doch darf man nicht vergessen, dass gar nicht so selten eine solche Periode der schlechten Sensibilisierbarkeit wieder vorübergeht, wie man das gelegentlich bei hochfieberhaften serösen Pleuritiden sieht. Eine hohe Tuberculinempfindlichkeit ist keineswegs prognostisch ungünstig. Selbst dann nicht absolut ungünstig, wenn die Empfindlichkeit mit einer Nekrosen- und Geschwürbildung verbunden ist, denn auch dieser Zustand höchstgradiger Empfindlichkeit kann wieder zurückgehen. Auch hier wird das Widerspruchsvolle der Tuberculinreaktion verständlich durch die Vorstellung der ersten Aktes mit der Fixierung und des zweiten Aktes mit der eigentlichen Empfindlichkeit. Aber auch hier sei ausdrücklich das Hypothetische dieser Vorstellung betont.

Prognostische Schlüsse glaubt man auch aus dem Vergleich des Blutbildes aus der Pirquetpapel einerseits und dem Kreislauf andererseits ziehen zu können (HELMREICH). Doch ist dies vorderhand noch nicht genug erprobt.

Die Allergieprüfung in der Prophylaxe der Tuberkulose darf in ihrer Bedeutung nicht unterschätzt werden. Bei dieser Gelegenheit soll die so oft ausgesprochene Forderung wiederholt werden, dass die regelmässig zweimal jährlich wiederholte Tuberkulinisierung aller Kinder vom ersten Lebensjahr an für die Dis-

positionsprophylaxe eine grosse Bedeutung hätte, weil man auf diese Weise imstande ist, die stattgehabte Infektion frühzeitig zu erfassen. Solche Kinder wird man durch eine entsprechende Lebensweise vor der Erkrankung oft schützen können. Bleiben die Kinder ein Jahr lang gesund, trotz positiver Tuberculinreaktion, so dürfen wir sie praktisch als nicht sehr tuberkulosegefährdet ansehen, sie können als widerstandsfähig gegen Tuberkulose oder als geringmassig oder schwach virulent infiziert, aber immunisiert gegen neuerliche Infektion betrachtet werden.

Werden sie krank, so wissen wir bereits, dass es sich wahrscheinlich um eine tuberkulöse Erkrankung handelt, da das Kind erst vor kurzem seine Erstinfektion durchgemacht haben kann, da es ja noch einige Monate früher tuberkulin-negativ gewesen war.

Für solche alljährlich wiederholte Allergieprüfungen ist erfahrungsgemäss die Cutan-, besser wegen ihrer völligen Schmerzlosigkeit die Percutanreaktion, ausreichend, weil nach kurz zurückliegender Infektion die Allergie gewöhnlich hoch ist, von der Incubationszeit abgesehen. Überdies ist es wohl praktisch kaum durchführbar, alle Kinder der komplizierten Methode der *lege artis* vorgenommenen Stichmethode zu unterwerfen.

Dass man das Tuberkulin auch als Antigen zur spezifischen Prophylaxe bereits infizierter hypergischer Kinder verwenden kann, dass man dabei vielleicht gerade bei hereditär belasteten Kindern etwas leisten kann, sei ausdrücklich erwähnt.

Und damit kommen wir zur Therapie. Hier ist es heute noch ziemlich allgemein üblich, nicht nur bei der Tuberculose, sondern auch bei anderen chronischen Infektionskrankheiten durch das spezifische Vaccin, also mit Hilfe der Allergisierung die Krankheit zu beeinflussen. Die Erfahrungen haben die Hoffnungen nicht bestätigt. Weder die sensibilisierende noch die desensibilisierende Behandlung hat bei der Tuberculose Verbreitung gefunden. Man kann sich ja auch schwer vorstellen, dass wir mit unseren geringeren Kenntnissen über die feineren Vorgänge bei der Aktivierung und Inaktivierung der Tuberculose imstande sein sollen, durch Zubringung kleiner oder grösserer Giftmengen den gestörten Mechanismus in Ordnung zu bringen.

Aber auch hier soll nicht alle Hoffnung aufgegeben werden, da man ja doch in manchen Fällen eben zufällig gerade einmal das richtige getroffen hat, während in der Mehrzahl der Fälle unsere Bemühungen umsonst bleiben.

Vielleicht lässt sich doch fussend auf den erwähnten Experimenten von RICH eine erfolgreiche desensibilisierende Tuberkulinbehandlung ausarbeiten. Keinesfalls aber dürfen wir vergessen, dass bei der Spontanheilung der Tuberkulose eine Desensibilisierung nicht beobachtet wird. Das Phänomen der positiven Anergie kommt jedenfalls bei der Kindertuberkulose nicht vor.

Soviel wir über die klinische Allergie bei der Tuberkulose sagen können, so wenig bei anderen Infektionskrankheiten.

Das hängt damit zusammen, dass es für andere Erkrankungen bisher nicht genügend konzentrierte Reagine gibt. Nur das Mallein und das Trichophytin sind solche Stoffe; aber diese kommen andererseits für die pädiatrische Klinik praktisch kaum in Betracht.

Auch für die Vaccinationskrankheit hat man im Impfstoff ein brauchbares Mittel zum Studium der Allergie. Der Vaccinationsprozess ist ja seinerzeit von PIRQUET in klassischer Weise studiert worden, soweit dies mit der ungenügenden Methode der Cutanreaktion möglich war. Auch hier hat die Stichreaktion schon verschiedenes des genaueren aufgeklärt (KNÖPFELMACHER, HAMBURGER) und wird wohl auch noch manches aufklären, besonders dann, wenn es gelingt, ein konzentriertes Antigen herzustellen.

Die Syphilis, welche bei Vorhandensein eines brauchbaren Antigens manchen Aufschluss über Mechanismus und Bedeutung der Allergie geben würde, konnte bisher auch deshalb in befriedigender Weise nicht studiert werden, da die bisher zur Verfügung stehenden Antigene nicht konzentriert genug sind. Dass man hier wohl wahrscheinlich ganz Ähnliches finden würde, wie bei der Tuberculose und dem Vaccinationsprozess, liegt auf der Hand, wenn wir auch bedenken müssen, dass bei der tertiären Lues die Luetinreaktion häufiger positiv ist als bei der sekundären, ganz im Gegensatz zur Tuberculose. Dass die Syphilis ähnlichen Aller-

gieeasetzen folgt wie die Tuberculose, geht aus den Untersuchungen FINGERS und seiner Schule hervor.

Die von DE VILLA und MODIGLIANO für die Pertussis angegebene Intradermoreaktion ist bisher leider wenig nachgeprüft und hat meines Wissens noch nicht Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Die Allergie bei der Diphtherie spielt eine noch wenig klare Rolle, aber jedenfalls sind die klinisch-allergischen Studien bei der Diphtherie von grösstem wissenschaftlichem Interesse. Dass hier nicht nur die antitoxische sondern auch die anaphylaktische Allergie eine Rolle spielt, ist sicher. Dass die Pseudoreaction allergischer Natur ist, kann als bewiesen gelten. Auf die Interferenzen der antitoxischen und anaphylaktischen Erscheinungen wird aus klinischen, besonders aber aus wissenschaftlichen Gründen die Aufmerksamkeit zu richten sein.

Wichtig ist SIEGLS Phänomen: ganz geringe Mengen von Diphtherietoxin können bei manchen Kindern sehr starke Antitoxinabnahme hervorrufen. SIEGL erklärt auf diese Weise die Möglichkeit einer Diphtherieerkrankung durch wiederholte Infektion bei Kindern, die Antitoxin in ihrem Blute hatten. Es sind dies Kinder, die ich als poikilophil bezeichnet habe; sie neigen besonders stark zu Schwankungen des Antitoxingehaltes. Für sie ist eine Reinfektion trotz Antitoxingehalt unter Umständen gefährlich, während der Isophile durch Reinfektionen nicht gefährdet ist.

Man weiss heute, dass nach einer Diphtherieerkrankung eine Tuberkulinallergie gelegentlich vorkommt, die in Wirklichkeit eine Parallergie ist (SIEGL).

Gerade diese Form der Parallergie hat ein gewisses klinisches Interesse, denn es kann vorkommen, wie HOKE gezeigt hat, dass eine Pseudo-Tuberkulin-Reaktion sich nach einer Diphtherie einstellt und nicht nur etwa so, dass die Stichreaktion, sondern auch so, dass sogar die Cutanreaktion positiv sein kann. Es handelt sich aber dabei nur um eine durch Diphtherie hervorgerufene Parallergie gegenüber dem Tuberkulin. Bei solchen Kindern verschwindet dann auch diese Reaktion sehr bald.

Im übrigen freilich ist die Parallergie vorderhand klinisch noch nicht von Bedeutung. Es hat aber dieser von Moro aufge-

stellte Begriff der Parallergie grosses wissenschaftliches Interesse. Die Parallergie ist etwa der Gruppenspezifität bei der Agglutination zu vergleichen und bedarf noch sorgfältigen Studiums.

Auch beim Scharlach ist die Allergie von Bedeutung. Hier liegen aber die Verhältnisse noch wesentlich unklarer als bei der Diphtherie. Hier steht die toxisch-antitoxische Lehre von DICK im Widerspruch zu den Anschauungen und Experimenten von GRÖER, der darauf aufmerksam macht, dass das sogenannte Scharlach-Toxin nicht primär, sondern nur sekundär, also erst allergisch-toxisch sei. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, in diesem Referat die Streitfrage des näheren zu behandeln, da es sich ja hier in erster Linie um die Klinik der Allergie handelt. Auf jeden Fall ist das Auslösch-Phänomen von SCHULTZE und CHARLTON ein allergisches Phänomen, denn es ist das Serum, welches das Auslöschphänomen beim Scharlach macht, Träger von Stoffen, die entweder erst durch einen Scharlach oder durch Scharlach-Immunisierung hervorgerufen werden. Jedenfalls ist das Auslösch-Phänomen von diagnostischer und daher klinischer Bedeutung. Dass man einen dem Streptokokken-Toxin bzw. Streptokokken-Antigen entsprechenden Staphylokokkenstoff annehmen darf, geht aus den Untersuchungen von KLEINSCHMIDT hervor. Genauereres darüber ist bisher nicht bekannt.

Dass beim Typhus, wie bei den meisten Infektionskrankheiten, die Allergie eine Rolle spielt, kann wohl nicht bezweifelt werden. Doch liegen hier die Verhältnisse noch völlig unklar, und von einer Klinik der Allergie können wir vorderhand nicht sprechen. Die ausserordentlich interessanten theoretischen Überlegungen LAVERGNES sind klinisch vorderhand nicht zu verwerten. Leider ist man auch bei dieser Krankheit bisher nicht imstande, mit den abgetöteten Erregern oder ihren Derivaten am Kranken oder Rekonvaleszenten spezifische Reaktionen hervorzurufen. Dasselbe wie für den Typhus gilt auch für die Pneumokokkenkrankungen. Auch hier konnte man bisher keine für die klinische Beobachtung brauchbare Antigene zur Anstellung spezifischer Reaktionen gewinnen.

Für die Dysenterie darf man vielleicht ähnliche Verhältnisse annehmen wie für die Diphtherie. Hier ist noch sehr wenig prak-

tisch Brauchbares zu Tage gefördert, auch für alle übrigen Infektionskrankheiten gibt es keine klinischen Reaktionen mit Hilfe von Antigenen. Es wäre also nur über die Pathologie dieser Infektionskrankheiten zu sprechen. Das ist aber nicht Aufgabe meines Referates.

Aber soviel darf wohl gesagt werden, dass diese Krankheiten vielfach das gemein haben, dass sie, wie dies in besonders überzeugender Weise HECHT dargetan hat, gelegentlich zum zweiten Kranksein neigen. Dies gilt vor allen Dingen für den Scharlach und für den Typhus, aber auch für die Pertussis, für die Masern, wie HECHT gezeigt hat, für die Parotitis (MAYERHOFER) und für sehr viele andere Infektionskrankheiten, besonders auch für den Gelenksrheumatismus und die Chorea. Auch für die Poliomyelitis liegen solche Beobachtungen von WERNSTEDT und anderen vor.

Die Verhältnisse liegen relativ einfach bei der Tuberkulose, dem Rotz, der freilich für die Humanmedizin kein Interesse hat, für die Vaccinationskrankheit. Bei diesen drei Erkrankungen haben wir die brauchbarste klinische Allergieprobe. Wir würden wahrscheinlich ganz ähnliche Verhältnisse mit brauchbaren Antigenen finden bei den Masern, den Röteln, den Varizellen, vielleicht auch beim Mumps.

Kompliziert liegen die Verhältnisse — trotzdem wir schon ziemlich viel über den Mechanismus der Erkrankung wissen, bei der Diphtherie. Sie ist die klassische Vertreterin der Krankheit mit zwei Allergieformen (der antitoxischen und der anaphylaktischen). Hieher gehören wahrscheinlich auch der Scharlach und die Dysenterie.

Wir dürfen aber deshalb nicht annehmen, dass bei der Gruppe der erstgenannten Erkrankungen nur eine anaphylaktische Allergie anzunehmen sei. Die antitoxische mag eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen, nur können wir sie nicht so wie bei der Diphtherie nachweisen. Bei einer dritten Gruppe von Erkrankungen wie bei den Erkrankungen durch den Typhusbazillus und den Pneumokokkus sind wir nicht imstande, trotzdem wir den Erreger rein gewinnen können, allergische Reaktionen mit Sicherheit hervorzurufen. Das freilich ist noch kein Grund, an der

Allergie-Natur dieser Krankheiten zu zweifeln. Hier sind eben noch viele Rätsel zu lösen.

Möge es der Kinderheilkunde gelingen, diese Rätsel durch klinische Beobachtung und Laboratoriumsexperiment zu lösen.

## Etude clinique des allergies non infectieuses dans l'Enfance.

Par

**MAURICE PÉHU** et **PIERRE WORINGER**

de Lyon.

de Strasbourg.

### Sommaire.

- § I. Définitions. Délimitation du sujet.
- § II. Historique.
- § III. Moyens de diagnostiquer un état allergique.
- § IV. Étude des allergènes.
- § V. Étude analytique des manifestations cliniques des allergies non infectieuses.
- § VI. Étude synthétique de quelques tableaux ou syndromes d'allergie.
- § VII. L'enfant allergique.
- § VIII. Traitement des maladies allergiques.
- § IX. Considérations générales sur les allergies non infectieuses.

### § I. Définition. Délimitation du sujet.

Nous comprenons sous le terme d'*allergies non infectieuses* les états de *sursensibilité vis-à-vis de substances mises au contact de l'organisme humain*. Chez des sujets normaux, ces substances n'ont aucune action appréciable ou provoquent un effet pharmacodynamique très différent des réactions allergiques.

Ces états de sursensibilité peuvent être acquis après un contact préparant ou transmis héréditairement.

De cet exposé sera exclue l'allergie vis-à-vis des microbes et de leurs produits. Cette variété se distingue de l'allergie non infectieuse, d'une part, quant à ses manifestations cliniques, d'autre part, quant à sa pathogénie.



Nous comprenons dans le vaste groupe des allergies non infectieuses la sursensibilité due au parasitisme, bien que des différences marquées existent entre cette variété d'allergie et toutes les autres allergies non infectieuses.

## § II. Historique.

Volontairement, nous le réduisons à ses grandes lignes. Ce chapitre pourrait présenter une ampleur particulière si l'on exposait l'ensemble des travaux et des recherches concernant l'allergie.

Très ancienne est la notion d'une *idiosyncrasie*. C'est à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle que le mot a été créé. Il a été employé pour désigner la disposition particulière que présentent certains individus d'être influencés, dans un sens pathologique, par divers agents ou substances, lesquels impressionnent d'une façon quelconque les organismes normaux. C'est seulement dans ces dernières années que, à la faveur d'études spéciales, le substratum physiologique de l'idiosyncrasie a été établi scientifiquement.

Le mot *anaphylaxie* a été forgé en 1902 par P. PORTIER et CH. RICHEL père, à la suite de leurs expériences sur des chiens, avec le poison fourni par les tentacules des actinies. «L'anaphylaxie, dit M. RICHEL, signifie le contraire de protection (phylaxie): ce mot sert à désigner la curieuse propriété que possèdent certains poisons d'augmenter, au lieu de diminuer, la sensibilité de l'organisme à leur action.» Une année après (1903), MAURICE ARTHUS entreprenait une série d'expériences destinées à faire connaître le sort de protides étrangères introduites dans l'organisme animal. De ces recherches ressort cette notion inattendue qu'une «liqueur» organique, le sérum de cheval, réinoculé au lapin soit par voie sous-cutanée, soit par voie veineuse, devient nocive pour ce dernier animal. Celui-ci est «sensibilisé». Un peu plus tard, ARTHUS établit que, dans ces conditions expérimentales, sont également pourvus d'un pouvoir nocif protéotoxique: le lait, l'ovalbumine, la peptone. Ces diverses substances, appartenant à l'organisme, ne développent tout d'abord aucune action générale ou locale, irritative ou toxique. Ainsi, au début même

du siècle a été introduit le concept fondamental d'actions exercées par certaines substances amenant après une phase de préparation une «sensibilisation» des organismes humains ou animaux ainsi inoculés.

Le terme d'*allergie* a été créé en 1906 par VON PIRQUET, alors assistant à la Clinique infantile d'ESCHERICH (de Vienne). Dès 1903, il avait été frappé par les particularités qu'offrent les inoculations de lymphé chez des sujets déjà vaccinés par elle contre la variole. Deux ans plus tard, avec le Professeur SCHICK, il décrit la maladie sérique et, dans celle-ci, il oppose les manifestations observées au cours des inoculations premières, puis des inoculations secondes. Enfin, il invoque des particularités observées dans certaines maladies infectieuses. Il dit ceci: (Münchener Med. Woch. 1906) «Le vacciné vis-à-vis de la lymphé vaccinale, le syphilitique vis-à-vis du virus syphilitique, le tuberculeux à l'égard de la tuberculine, celui qui est injecté au sérum, se comportent autrement qu'un individu qui n'est pas encore entré en contact avec l'agent en question. *Il s'en faut de beaucoup qu'il soit insensible.* Tout ce que nous pouvons dire de lui c'est que sa capacité de réaction est changée.»

«Pour ce concept général de la capacité changée de réaction je propose l'expression d'allergie (ἀλλήεργεια) désignant la déviation de la constitution originelle par rapport au comportement normal, comme allorhythmie, allotropie.»

Ainsi, en 1906, PIRQUET indiquait que, dans certaines conditions, des sujets peuvent présenter comme l'opposé ou le contraire de l'immunité, que, en un mot, à une substance, à un allergène — le mot est créé aussi par lui — il présente une sur-sensibilité.

Telles sont les deux notions d'anaphylaxie et d'allergie récemment introduites dans le domaine médical. Elles eurent une immense et légitime répercussion en biologie. La pathologie expérimentale et clinique utilisa vite les enseignements qu'elles comportent.

La première application de ces vues générales a été faite au rhume des foins en 1905 par WOLFF-EISNER et WEICHHARDT. Peu de temps après (1910) MELTZER avance que l'asthme bron-

chique doit être considéré comme une manifestation d'allergie. Dès ce moment l'impulsion est donnée. Dans divers pays on étudie du point de vue expérimental ou clinique l'une et l'autre de ces entités morbides. De multiples travaux sont exécutés: dans les pays de langue anglaise, Amérique et Grande-Bretagne, en France, dans les pays de langue allemande, particulièrement à Vienne, en Hollande, en Italie, en Espagne, en Roumanie. Depuis 1910, jusqu'à ces tout derniers temps, on assiste à une véritable floraison de recherches diverses, si nombreuses, qu'une énumération même succincte est impossible. Les pathologistes ont, en effet, établi sur des bases précises, la réalité des affections ou maladies anaphylactiques, anaphylactoïdes ou encore — le terme étant plus compréhensif — maladies ou états allergiques.

Du progrès de nos connaissances dans ce domaine, la médecine infantile a beaucoup profité. D'ailleurs les premières recherches émanaient du grand pédiatre PIRQUET: car, précisément, elles concernaient la vaccine et la maladie sérique. Ultérieurement paraissent les travaux de l'École américaine concernant l'asthme infantile avec WALKER, COCA, SCHLOSS, TALBOT, PESHKIN, etc., de Grande-Bretagne, particulièrement avec G. BRAY — l'allergie digestive avec VICTOR HUTINEL, LESNÉ, RICHET fils, ST. GIRON, DRAGO; — l'anaphylaxie lactée; — le purpura avec FRANCK et GLANZMANN; — le favisme avec l'École italienne de Sardaigne et de Sicile. Dans ces dernières années, un renouveau d'intérêt a été suscité par les recherches concernant les allergies helminthiasiques, médicamenteuses dans l'enfance et, avec les travaux de GYÖRGY, MORO, P. WORINGER, sur l'eczéma. Très nombreuses sont les publications parues dans le domaine de l'allergie infantile. L'étendue restreinte de ce rapport ne nous permet que de donner ici la substance de ces recherches et non de citer en détail les travaux publiés sur ce thème si vaste.

### § III. Moyens de diagnostiquer un état allergique.

Si l'étude des manifestations cliniques et, notamment, celle des antécédents du malade permettent souvent de supposer qu'on est en présence d'un état allergique et même parfois de connaître,

avec une certaine probabilité, l'antigène spécifique qui est en cause, un examen spécial est cependant toujours nécessaire pour faire le diagnostic exact de l'allergie. Il n'est plus admissible, à l'heure actuelle, de parler de telle ou telle allergie tant que n'ont pas été pratiquées les épreuves qui mettent en évidence la sensibilité du sujet pour l'antigène spécifique. La connaissance et l'emploi des techniques allergologiques est aujourd'hui indispensable pour l'étude de tout malade allergique. Beaucoup d'observations publiées sont inutilisables parce que les recherches nécessaires n'ont pas été faites pour préciser la nature de l'allergie.

Les méthodes actuelles d'investigation portent avant tout sur la sensibilité spécifique de la peau et des muqueuses et sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sang. Dans certains cas, des épreuves de suppression de certains aliments du régime ou de poussières de l'air respiré, suivies d'épreuves d'administration de ces substances, peuvent mettre sur la piste d'un allergène en cause. Accessoirement, quelques renseignements peuvent être tirés de l'examen hémostasiologique.

#### **1. Recherche de la sensibilité spécifique de la peau et des muqueuses.**

Les méthodes le plus souvent employées sont: la cutiréaction et l'intradermo-réaction; dans certains cas, le «test eczématogène» de BR. BLOCH, l'ophtalmo-réaction ou l'instillation nasale peuvent rendre des services.

a) *Cutiréaction.* Copiée sur la réaction de Pirquet à la tuberculine, cette épreuve a été pratiquée pour la première fois avec des antigènes non bactériens, en Amérique, où elle a donné lieu à un très grand nombre de travaux. Son emploi a été le point de départ de progrès importants dans le domaine de l'allergie.

La technique en est simple: sur la peau préalablement nettoyée à l'alcool ou à l'éther, on applique une goutte de la solution d'antigène ou une quantité correspondante d'une pâte renfermant l'antigène; au même endroit, on pratique soit avec le vaccinostyl ordinaire soit avec le ciseau de Pirquet, une incision de l'épiderme en évitant de faire saigner. Des séries de cutiréactions peuvent être ainsi pratiquées simultanément, avec divers antigènes ou

avec différentes concentrations d'un même antigène. Une scarification de contrôle est faite à quelques centimètres de distance des tests spécifiques.

Une cutiréaction doit être considérée comme positive, quand, après 20 minutes, on observe une papule oedémateuse, blanchâtre, à contours irréguliers, s'étendant par pseudopodes et étant entourée d'une aréole rouge. Sous cette forme, elle ne prête aucune difficulté à l'interprétation. Une simple rougeur, sans l'infiltration caractéristique, ne signifie généralement pas qu'il y a réaction spécifique; il s'agit alors, le plus souvent, d'une irritation banale. En tout cas, une comparaison avec le témoin s'impose.

La cutiréaction est presque toujours inoffensive; elle ne s'accompagne que très exceptionnellement de phénomènes généraux. Des cas où une urticaire généralisée ou un choc cardio-vasculaire ont été déclenchés par une application cutanée de l'antigène ont été publiés; mais ils sont très rares.

b) *Intradermo-réaction*. L'injection intradermique d'une solution d'antigène a également été utilisée pour la première fois en Amérique pour le diagnostic des allergies non infectieuses. Sa technique est plus délicate que celle de la cutiréaction, mais les renseignements qu'elle donne sont plus précis; aussi semble-t-il que son emploi se répande de plus en plus, surtout depuis que la préparation des solutions d'antigènes a été beaucoup perfectionnée.

Avec une seringue graduée au vingtième de centimètre cube (seringue de Barthélémy), on injecte à l'aide d'une aiguille très fine une petite quantité (un vingtième de centimètre cube ou moins) d'un antigène convenablement dilué, exactement dans l'épiderme. On obtient, si le résultat est positif, après quelques minutes, une réaction semblable à celle qui est produite par l'application cutanée, mais plus intense et plus nette.

Trois points sont à observer si l'on veut éviter des incidents désagréables avec cette méthode. Il faut que la quantité d'antigène injectée soit minime, que l'injection ne soit pas poussée au-delà du derme et que la solution injectée soit rigoureusement aseptique. Si l'on ne prend pas ces précautions, notamment les

deux premières, on peut assister à des accidents généraux sérieux survenant quelques minutes après l'injection; mais maniée avec prudence, la méthode n'offre pas plus de risques que celle des cutiréactions.

Des recherches comparatives ont montré que l'intradermo-réaction est plus sensible que la cutiréaction. Des cas restés négatifs avec cette dernière se sont révélés sensibles à l'application intradermique d'antigène. Aussi a-t-on proposé de se servir parallèlement des deux procédés en testant par l'intradermo-réaction les sujets restés négatifs avec la cutiréaction.

Dans la plupart des états allergiques, la réponse à l'injection d'antigène est, comme nous le disions, rapide à se produire et évolue en quelques minutes; après une heure déjà, l'œdème décline et a généralement disparu après deux ou trois heures. Il existe cependant des cas, notamment avec le sérum de cheval, où l'évolution du phénomène est plus lente. La papule œdémateuse ne se produit qu'après plusieurs heures, atteint son maximum après 12 ou 24 heures, pour disparaître après deux ou trois jours. Nous ne connaissons pas la signification de cette réaction tardive; mais il est probable qu'elle relève d'un état allergique particulier.

e) *Test eczématogène.* Une troisième épreuve cutanée a été indiquée par BR. BLOCH sous le nom de «test eczématogène». Elle consiste à appliquer une compresse imbibée d'une solution d'antigène sur la peau intacte et de la maintenir en place sous une toile imperméable pendant 24 heures. Lorsque la réaction est positive, on constate, en enlevant la compresse, un semis de petites efflorescences à disposition folliculaire, de type eczémateux.

Ce test, généralement moins sensible que les deux précédents, donne cependant dans certains cas particuliers, notamment dans les états de sensibilité aux fleurs (primula, rhus toxicodendron) des résultats positifs, là où les autres réactions font défaut. Il ne fait donc pas double emploi avec les autres épreuves cutanées.

d) *Instillations conjonctivales et nasales.* Ces épreuves qui consistent à déposer une goutte d'une solution d'antigène dans le sac conjonctival ou sur la muqueuse nasale ou même buccale, ont surtout un intérêt historique. Elles ont servi aux premiers auteurs qui se sont occupés de la question à démontrer la sen-

sibilité spécifique pour certains pollens des sujets atteints de rhinite spasmodique ou d'asthme. Aujourd'hui, en raison des vives réactions catarrhales qu'elles produisent au niveau des muqueuses mises au contact de l'antigène, elles sont à peu près complètement abandonnées. Pourtant des cas sont connus, où la réaction conjonctivale était positive, tandis que les épreuves cutanées donnaient des résultats négatifs.

#### Interprétation des résultats obtenus avec les épreuves de sensibilité cutanée et muqueuse.

Lorsque les épreuves cutanées donnent des réactions intenses présentant tous les caractères que nous avons décrits, et que la même épreuve reste absolument négative chez le sujet normal, aucun doute ne peut subsister quant à l'existence d'une allergie. Dans ce cas, ce test seul, même en l'absence de tout autre signe clinique ou biologique, permet d'affirmer qu'on est en présence d'un état allergique.

Mais il n'en est pas toujours ainsi. La réaction peut être faible ou atypique. Au lieu de la papule blanchâtre, nettement limitée, à contours irréguliers, entourée d'une aréole rouge et se formant après quelques minutes, on peut voir une infiltration rouge, sans bord net, se développer lentement, parfois même très tardivement. Dans ce cas, la réaction cutanée ne permet pas, à elle seule, de faire le diagnostic d'allergie; il faudra avoir recours à d'autres moyens d'investigation, cliniques et biologiques, pour arriver à des conclusions fermes.

Enfin, les réactions cutanées négatives ne suffisent pas pour exclure l'existence d'une allergie. Pour des raisons que nous ignorons, la peau peut être insensible à l'antigène bien que l'anticorps spécifique circule dans le sang et que l'organisme réagisse à l'antigène administré par d'autres voies. Il ne faut pas, comme on en avait eu la tendance à un moment donné, identifier allergie avec sursensibilité cutanée; un état allergique peut exister sans que la peau réagisse à l'antigène spécifique.

## II. Recherche des anticorps dans le sang.

L'épreuve de la sensibilité cutanée, qu'elle ait été positive ou négative, demande toujours à être complétée par la recherche de l'anticorps spécifique dans le sang. Cet examen sérologique se fait généralement à l'aide de la technique indiquée par PRAUSNITZ et KÜSTNER. Récemment, on s'est également servi de la réaction de fixation du complément et de la réaction de précipitation.

a) *Réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER.* Cette épreuve est pratiquée de la façon suivante: 0,1 à 0,2 cc du sérum à examiner sont injectés dans la peau d'un individu normal. Vingt-quatre heures après, on injecte de l'allergène, soit au même endroit dans le derme, soit à distance sous la peau ou dans le muscle. La réaction positive est marquée par une papule urticarienne blanche, entourée d'une aréole rouge qui se développe à l'endroit ou avait été déposé le sérum. Lorsque l'injection déclenchante a été faite à l'endroit du dépôt de sérum, la réaction se produit après quelques minutes; si elle a été faite à distance, ce qui est toujours préférable, la réaction met généralement 10 à 20 minutes, exceptionnellement 30 à 40 minutes à apparaître.

L'épreuve de PRAUSNITZ et KÜSTNER révèle l'existence de l'anticorps spécifique dans le sang. La formation de la papule urticarienne est due à la rencontre de l'anticorps avec son antigène dans la peau du sujet normal. La réaction s'est montrée d'une très grande sensibilité, notamment lorsqu'elle est pratiquée sur certaines peaux qui s'y prêtent particulièrement. Il existe, en effet, des différences individuelles sous ce rapport, et il est recommandable de choisir des sujets qui réagissent bien.

P. WORINGER s'est servi de la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER pour le dosage de l'anticorps dans le sang. Avec des mélanges anticorps-antigène la réaction n'est positive que s'il y a excès d'anticorps. Quand on prépare des mélanges sérum allergique-antigène spécifique dans des proportions variables, on obtient des réactions positives jusqu'à une certaine concentration d'antigène; au-delà, tous les mélanges sont négatifs. Le mélange qui, avec la plus faible quantité d'antigène, ne donne plus la réaction



est le plus voisin de la neutralité. Cette méthode permet de suivre les variations du taux de l'anticorps dans le sang des sujets allergiques.

LEHNER et RAIKA ont indiqué une modification de la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER qui permet d'utiliser, à la place de la peau humaine, l'oreille du lapin comme réactif. Il ne semble pas que leur méthode soit déjà entrée dans la pratique courante. KÖNIGSTEIN et URBACH se servent de sérosité obtenue à l'aide d'un vésicatoire, au lieu de sérum sanguin pour pratiquer la réaction.

b) *Réaction de fixation du complément.* Il est naturel que la réaction de fixation du complément pratiquée avec l'antigène spécifique ait maintes fois été essayée pour la mise en évidence de l'anticorps. Mais, avec la technique habituelle, telle qu'elle est utilisée dans la syphilis, les résultats ont presque toujours été négatifs. Récemment GYÖRGY, MORO et WITEBSKY ont montré que l'on peut l'obtenir dans l'allergie ovalbuminique, à condition de la pratiquer avec une série de concentrations décroissantes d'antigène. Dans ces conditions, on observe qu'avec les fortes quantités d'antigène la réaction est négative, qu'elle est ensuite positive dans une zone déterminée de concentration et devient enfin négative avec de très faibles doses d'antigène. P. WORINGER a montré que le point où la réaction commence à devenir positive correspond exactement à la neutralité du mélange anticorps-antigène. La réaction ne se produit qu'avec un sérum exactement neutralisé ou renfermant un excès d'anticorps; le moindre excès d'antigène inhibe la fixation du complément.

La sensibilité de la réaction de fixation est moindre que celle de la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER. Dans l'allergie ovalbuminique, P. WORINGER l'a trouvée cent fois moins sensible que cette dernière. Aussi est-elle souvent négative quand le PRAUSNITZ et KÜSTNER donne encore des résultats positifs.

Un type de réaction différent de celui que nous venons de décrire, a été observé chez des sujets normaux qui avaient été préparés par des injections répétées de blanc d'œuf, ce qui montre qu'il existe deux sortes d'anticorps pour le blanc d'œuf, celui du sujet allergique de naissance (anticorps ovalbuminique A)

et celui du sujet préparé avec du blanc d'œuf (anticorps ovalbuminique B).

Il serait intéressant de reprendre l'étude de cette réaction avec la technique nouvelle dans d'autres états allergiques; car il est à supposer qu'elle pourra encore donner des indications intéressantes.

c) *Réaction de précipitation.* De nombreux auteurs ont recherché les précipitines dans le sang des sujets allergiques. Quelques-uns ont observé avec le sérum de certains malades, la formation d'un précipité lorsqu'ils ajoutaient l'antigène spécifique. D'autres n'ont obtenu que des résultats négatifs. Récemment PASTEUR VALLERY-RADOT a montré que la formation du précipité n'est pas liée à l'antigène spécifique, mais peut aussi être obtenue avec d'autres antigènes pour lesquels le sujet ne se montre nullement sensibilisé. Il faut en conclure que dans l'état actuel de nos connaissances, l'épreuve des précipitines ne peut pas servir à la recherche de l'anticorps allergique dans le sang.

d) *Épreuve du transfert de la sensibilité à l'animal.* Les travaux expérimentaux ont montré qu'il est possible d'anaphylactiser un animal neuf par l'injection de sérum d'un animal sensibilisé. Cette anaphylaxie passive se révèle, à l'occasion d'une injection d'antigène spécifique, par un choc anaphylactique. Cette épreuve qui, chez l'animal, est couramment employée pour mettre en évidence un état d'anaphylaxie, a été essayée dans l'allergie humaine. Si un cobaye, injecté avec le sérum d'un homme sensibilisé pour une substance déterminée, était susceptible de faire un choc anaphylactique après une injection de cet antigène, on aurait un test précieux de sensibilisation humaine. Malheureusement, la plupart des auteurs ont échoué dans leurs essais de transfert de la sensibilité humaine à l'animal; ni dans les allergies polliniques, ni dans les allergies ovalbuminiques, l'épreuve n'a été positive. Seuls VERDIER, dans l'allergie au lait de vache, et FLANDIN et TZANCK, dans l'allergie aux moules, ont signalé des résultats positifs. Mais, de façon générale, cette épreuve ne peut entrer en ligne de compte, comme méthode courante, pour le diagnostic de l'allergie chez l'homme.

Interprétation des résultats obtenus à l'aide des réactions servant à mettre en évidence les anticorps dans le sang.

La réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER, lorsqu'elle est positive, indique avec certitude l'existence d'un état allergique. Par contre, la réaction négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'allergie. Dans certains états allergiques, tels que l'allergie aux fleurs, par exemple, il n'existe jamais d'anticorps spécifiques dans le sang; d'autres, tels que l'allergie ovalbuminique, se présentent tantôt sous la forme dite holo-allergique (avec anticorps dans le sang), tantôt sous la forme dite dermo-allergique, (sans anticorps dans le sang); d'autres enfin, tels que les allergies polliniques, semblent, d'après certains auteurs américains, régulièrement s'accompagner d'un taux, plus ou moins élevé, d'anticorps dans le sang. Il n'y a, par conséquent, pas toujours concordance entre la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER et les réactions cutanées. Celles-ci peuvent être positives quand la réaction sérologique est négative. Inversement, quelques cas ont aussi été signalés, où malgré les réactions cutanées négatives, la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER fut trouvée positive.

La réaction de fixation du complément a encore été trop peu étudiée pour qu'on puisse en apprécier, dès maintenant, la valeur pour le diagnostic de l'allergie. Lorsqu'elle est positive, elle indique la présence d'un anticorps spécifique dans le sang; mais l'exemple de l'allergie ovalbuminique montre qu'en dehors de l'anticorps caractéristique de l'allergie clinique, peuvent exister d'autres anticorps spécifiques qui ne se manifestent ni par la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER, ni par les symptômes cliniques habituels de l'allergie (sensibilité cutanée, etc.). On doit donc être prudent dans l'interprétation des réactions de fixation positives.

Une réaction de fixation négative n'exclut pas la présence d'un anticorps spécifique. Nous avons vu qu'elle représente un moyen moins fidèle d'investigation que l'épreuve de PRAUSNITZ et KÜSTNER et que, dans les cas où la teneur en anticorps n'atteint pas un certain taux, elle est régulièrement trouvée négative.

### III. Épreuve de suppression et d'ingestion.

L'épreuve d'élimination, c'est-à-dire la suppression de l'antigène soupçonné, du régime ou de l'air respiré par le malade, peut parfois donner quelques indications concernant le diagnostic; mais elle ne suffit jamais, à elle seule, pour préciser la nature de l'allergie en cause. De nombreux régimes ont été indiqués par ROWE et d'autres, qui, tout en évitant tel ou tel aliment, œuf, lait, viande, etc., assurent un apport suffisant des différents éléments nutritifs indispensables; ils sont utilisés autant dans un but de diagnostic que de thérapeutique. Lorsqu'à la suite de l'institution d'un de ces régimes, chez un sujet présentant des manifestations supposées allergiques, les troubles disparaissent, on peut conclure qu'il est probable qu'il s'agit d'une allergie pour la substance supprimée; mais on ne peut arriver à une certitude de cette façon. Même la contre-épreuve: réapparition des symptômes à la suite de l'ingestion de la substance incriminée, n'est pas absolument probante, si les signes cutanés et sérologiques font défaut.

Un résultat négatif de l'épreuve d'élimination n'est pas non plus une preuve certaine de l'absence d'allergie, car les symptômes allergiques peuvent persister après la disparition de l'antigène. Du reste, certaines manifestations allergiques se produisent sans que l'antigène soit en jeu; c'est ainsi que l'eczéma du nourrisson allergique au blanc d'œuf se développe avant que l'enfant ait absorbé la moindre trace de cet antigène. Un régime sans œuf n'a chez lui aucune influence sur l'évolution de l'eczéma.

L'injection d'antigène sous la peau ou dans la circulation, son absorption par voie buccale ou son inhalation par le nez ne peuvent entrer en ligne de compte comme méthodes courantes d'investigation, en raison des accidents graves qu'elles peuvent provoquer.

### IV. Signes hémo-cytologiques.

On a cherché dans l'image leucocytaire du sang des critères des allergies. WIDAL et ses élèves ont décrit comme prélude à certaines crises allergiques (accès d'asthme, d'urticaire, d'érythème médicamenteux) un syndrome vasculo-sanguin qu'ils ont

dénommé «crise hémoclasique» ou «choc colloïdoclasique» et qui consiste en chute de la pression artérielle, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, raréfaction des plaquettes, baisse de l'index réfractométrique du sérum, hypercoagulabilité sanguine, rutilance du sang veineux. L'élément principal de la crise est la chute leucocytaire et, bien souvent, quand la crise est peu prononcée, c'est par ce seul signe hématologique qu'elle se met en évidence. Ces signes n'ont pas toujours été retrouvés par les auteurs qui les ont recherchés, de sorte qu'ils ne peuvent être considérés comme des caractères constants du choc allergique. Du reste, à l'heure actuelle, l'École de WIDAL est d'avis qu'il s'agit d'un syndrome non spécifique qui s'observe aussi bien après la pénétration brusque d'une protéine ou d'un cristalloïde dans la circulation et même sous l'action d'un agent physique tel que le froid qu'à la suite de la rencontre d'un organisme sensibilisé avec son antigène. C'est un critère de choc, mais non un critère de choc allergique.

Une augmentation marquée des éosinophiles du sang a depuis longtemps été signalée dans divers états allergiques. Dans l'asthme, dans l'eczéma du nourrisson, dans certaines allergies parasitaires, l'éosinophilie constitue un symptôme presque constant en dehors de tout état de crise ou de poussée évolutive. Mais toutes les allergies ne présentent pas ce symptôme; il manque, par exemple, dans la maladie sérique, dans la plupart des urticaires, dans nombre de rhinites spasmodiques. Aussi beaucoup d'auteurs ne considèrent-ils pas l'éosinophilie comme un stigmate d'allergie. Pourtant sa fréquence chez de nombreux allergiques ne paraît pas être due à un hasard, et l'idée s'impose qu'il existe des rapports entre la cellule éosinophile et la sensibilisation, au moins dans certaines formes d'allergie. De nouvelles recherches éclairciront peut-être ce problème encore plein de mystère, et nous apprendront la valeur séméiologique de ce caractère hémocytologique.

#### § IV. Étude des allergènes.

Le nombre des substances actuellement connues, pour lesquelles l'homme peut être sensibilisé et qui, par conséquent,

jouent un rôle en clinique comme causes de maladies, est considérable. Pour les étudier nous les diviserons en quatre groupes d'après leur mode habituel de pénétration dans l'organisme ou l'usage qui en est fait. Cette classification purement clinique ne préjuge pas de leur constitution chimique ou physico-chimique. Nous distinguons: 1°) les *pneumallergènes*<sup>1</sup>, comprenant les pollens, les produits épidermiques, les poussières, etc., 2°) les *trophallergènes*, aliments d'origine animale ou végétale, boissons, condiments, etc., 3°) les *pharmacallergènes*, médicaments, soit absorbés par voie buccale ou rectale, soit injectés sous la peau, dans le muscle ou dans la circulation (nous ferons rentrer dans ce groupe les sérums qui prennent un peu une place à part parmi les allergènes en clinique), 4°) les *épaphallergènes* parmi lesquels nous rangeons les substances qui, au contact de la peau, déterminent des éruptions élanées locales; ce sont des plantes comme la primevère, le rhus toxicodendron, etc., ou des substances chimiques (désinfectants) ou industrielles. De ces quatre catégories d'allergènes il y a lieu de rapprocher ceux qui sont introduits dans l'organisme par des *parasites* ou par des *piqûres d'insectes*; nous leur consacrerons un chapitre. Enfin, nous discuterons les *agents physiques*, tels que la lumière, le froid, le chaud, pour lesquels certains sujets montrent également une sensibilisation.

1°) Les *pneumallergènes*, ou «*inhalants*» des auteurs américains, représentent des substances finement divisées et extrêmement légères, pouvant se maintenir pendant longtemps en suspension dans l'air et formant ainsi des nuages de poussières, qui pénètrent avec le courant respiratoire dans les voies aériennes. Le dépôt de ces fines particules sur la muqueuse respiratoire, inoffensif pour l'individu normal, déclenche chez le sujet sensibilisé des symptômes morbides dus à la rencontre de l'antigène avec l'anticorps spécifique. Les pneumallergènes actuellement connus, peuvent être divisés en quatre groupes: a) les pollens, b) les produits épidermiques, c) les poussières d'habitation,

<sup>1</sup> Les noms: pneumallergène, trophallergène, pharmacallergène, épaphallergène, ont été forgés à l'aide des mots grecs: *πνευμα* vent, *τροφη* aliment, *φάρμακον* médicament, *ἐπαφή* contact.

d) diverses substances végétales et animales, en dehors des pollens et des produits épidermiques.

a) *Les pollens*. Les pollens ont une part importante dans l'étiologie de l'asthme et du rhume des foins; leur rôle a été étudié, de façon très complète, par les auteurs américains. Ces cellules germinatives mâles sont produites en quantités considérables par certaines catégories de végétaux. Ce sont spécialement les plantes dont la pollination se fait par l'air (plantes anémophiles), c'est-à-dire, chez lesquelles le transport du pollen au pistil n'est pas fait par les insectes, mais uniquement par les mouvements de l'air, qui, au moment de leur floraison, disséminent dans l'atmosphère d'énormes nuages de pollen. Ces plantes ont, en règle générale, de petites fleurs, peu apparentes, privées des moyens d'attraction pour les insectes, tels que grands pétales, couleurs vives, glandes productrices de nectar. Pour que le pollen de ces fleurs puisse atteindre les cellules germinatives femelles, il doit être léger, abondant et pouvoir se répandre à de grandes distances. Aussi les grains, sphériques ou allongés, à surface lisse, sont-ils généralement de dimensions très réduites; leur diamètre, pour la plupart d'entre eux, varie entre 15 et 50 millièmes de millimètre. La quantité de pollen produite par certaines plantes a pu être calculée approximativement; elle peut atteindre des chiffres fantastiques; on a estimé à 227 millions le nombre de grains de pollen produits en un jour par un seul pied de *Parthenium hysterophorus*, à 8 milliards, celui que décharge dans l'atmosphère un pied d'*Ambrosia trifida* en l'espace de 5 heures. Après une journée ensoleillée, l'air est particulièrement chargé de pollens; au contraire, après la pluie, il en est presque entièrement débarrassé. Le pouvoir de dispersion du pollen est énorme; on en a trouvé jusqu'à 5000 mètres au-dessus du sol et en mer jusqu'à une distance de 40 milles des côtes.

Pour qu'un pollen puisse être pathogène pour l'homme et acquérir une certaine importance comme facteur morbide, il doit, d'après A. A. THOMMEN, remplir les cinq conditions suivantes: 1°) posséder un pouvoir antigénique, c'est-à-dire, renfermer une substance «excitante», provoquant la formation d'un anticorps dans l'organisme humain; 2°) être anémophile, fait pour se main-



tenir pendant longtemps en suspension dans l'atmosphère; 3°) être produit en abondance; 4°) être suffisamment léger pour pouvoir se disperser à de grandes distances; 5°) provenir d'une plante très répandue et poussant en abondance. Il existe des pollens qui remplissent les conditions 2 à 5, mais pour lesquels l'organisme ne semble pouvoir être sensibilisé; ce sont pour la plupart des confifères, tels que le pin, l'if, etc.

Les pollens reconnus pathogènes à l'heure actuelle peuvent être classés en trois catégories: les pollens d'arbres, les pollens de graminées, les pollens de mauvaises herbes (weeds). Selon les pays, l'importance de chacune de ces catégories, comme facteur étiologique, varie; c'est ainsi que les pollens de mauvaises herbes sont à l'origine de la majorité des cas de rhume des foins et d'asthme aux États-Unis, tandis qu'en France les sujets sensibilisés aux graminées dominent. La saison de pollination de ces trois catégories de végétaux n'est pas la même, de sorte que la période de maladie des sujets sensibilisés pour chacune d'elles est différente. La saison des pollens d'arbres va du début d'avril au début de juin, celle des graminées de mi-mai à fin juillet, celle des mauvaises herbes de mi-août au début d'octobre.

Les principales essences d'arbres dont le pollen peut être sensibilisant pour l'homme, sont: le chêne, le bouleau, le peuplier, le noyer, l'aulne, le noisetier, l'érable, le frêne, le platane, etc. La sensibilisation s'adresse toujours en même temps à toutes les variétés de l'espèce; c'est ainsi qu'un sujet sensibilisé pour un certain chêne l'est régulièrement aussi pour toutes les autres variétés de chêne. Les pollens d'une même espèce semblent donc contenir le même antigène.

On a décrit près d'une centaine d'espèces de graminées dont le pollen serait susceptible de sensibiliser l'organisme humain. En France, la grande majorité des cas de rhume des foins sont dus aux représentants suivants de ce groupe: *Dactylis glomerata*, *Agrostis alba*, *Phleum pratense*, *Secale cereale*, *Avena sativa*, *Triticum vulgare* et *Zea Mays* (VALLERY-RADOT). Les espèces en cause varient naturellement selon les régions, mais partout en Europe les graminées viennent en tête des pollens sensibilisants.

On n'est pas encore d'accord sur la question de la spécificité



des différentes espèces de pollens de graminées. En règle générale, les sujets sensibilisés au pollen de graminées réagissent à plusieurs espèces de pollens de ce groupe. On en a conclu que l'antigène est le même pour de nombreuses espèces de ces pollens. D'autres auteurs admettent qu'à côté d'un antigène commun à plusieurs espèces, il existe dans chaque pollen un antigène spécifique. Enfin, d'autres nient l'existence d'un antigène commun et maintiennent la stricte spécificité de chaque variété de graminées.

Le troisième groupe de plantes produisant des pollens sensibilisants est composé de représentants de différentes familles botaniques. On y rencontre des Ambrosiacées, des Composées, des Amaranthacées, des Chénopodiacées, des Plantaginacées, des Polygonacées, des Cannabinacées et beaucoup d'autres. Pour la plupart, ce sont des plantes qui poussent le long des routes et des voies ferrées ou sur les terrains vagues des grandes villes. Aux États-Unis, où les pollens de ce groupe représentent la principale cause de rhume des foin, la sensibilisation pour les Ambrosiacées est particulièrement fréquente, tandis qu'en Europe c'est plutôt la sensibilisation pour les Plantaginacées et les Chénopodiacées qu'on rencontre. Des nombreuses variétés que comprend chacune de ces familles, seules quelques-unes sont généralement sensibilisantes.

b) *Les produits épidermiques.* Les produits épidermiques, poils, plumes, cellules épithéliales de desquamation jouent un rôle important comme facteur de sensibilisation. Selon les auteurs, 12 à 60 % des asthmatiques réagiraient à l'un ou à plusieurs de ces produits. Presque tous les animaux porteurs de poils ou de plumes sont capables de sensibiliser l'homme, mais certains d'entre eux le font particulièrement souvent. Parmi les mammifères il faut citer, en première ligne, le cheval, le chat, le chien et le lapin. D'autres animaux domestiques, tels que la vache, la chèvre, le mouton, jouent, sous ce rapport, un rôle plus effacé, malgré les fréquents contacts de l'homme avec eux. Les plumes de poules, de canards et d'oies sont souvent à l'origine d'un état allergique. Il ne semble pas qu'il y ait une spécificité très stricte pour les différentes espèces de plumes.

c) *Les poussières d'habitation.* COOKE a, le premier, attiré l'attention sur le rôle antigénique de la poussière d'habitation dans certains cas d'asthme; des recherches systématiques ont ensuite montré que le pourcentage des asthmatiques qui réagissent à un extrait de poussières recueillies dans leur milieu habituel est très élevé; il varie, selon les statistiques, entre 33 et 96 %.

On ignore encore la nature exacte de l'antigène renfermé dans la poussière. Il peut s'agir de produits épidermiques d'animaux domestiques ou de pollens; mais, dans beaucoup de cas, on ne retrouve ni l'une ni l'autre de ces substances, et le sujet réagissant à la poussière se montre insensible aux autres allergènes. On a attribué, dans ces cas, un rôle antigénique à des champignons du groupe des moisissures, qui existeraient en abondance dans la poussière et donneraient des cutiréactions positives, ou à des débris d'insectes, mites, mouches, ou autres. Cependant l'accord n'est pas fait sur le facteur antigénique de la poussière.

d) *Diverses substances végétales et animales, en dehors des pollens et des produits épidermiques.* Quelques autres produits végétaux et animaux peuvent sensibiliser l'homme par voie respiratoire, lorsqu'ils ont été finement divisés et projetés dans l'air. Ces conditions de sensibilisation se trouvent souvent réalisées dans l'industrie et le commerce, où des ouvriers sont journellement en contact avec des substances à pouvoir antigénique. C'est ainsi qu'ont été décrites des allergies aux graines de coton, de lin, de kapok, de ricin, de café.

La racine d'iris qui entre dans la fabrication de nombreux articles de parfumerie est également un facteur très répandu de sensibilisation parmi les consommateurs de ces produits. STORM VAN LEEUWEN a beaucoup insisté sur le rôle antigénique de certaines moisissures (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium glaucum*); d'après lui un très grand nombre des cas d'asthme observés en Hollande seraient dus à ces champignons. Récemment a encore été mis en lumière le rôle de certains insectes (abeilles, punaises) comme producteurs d'allergènes. La sensibilisation pour ces animaux se manifesterait par des crises d'asthme, lorsque l'antigène pénètre par inhalation et par de violentes réactions cutanées provoquées par les piqûres et les injections d'extrait.

2°) *Les trophallergènes* sont des substances antigéniques contenues dans les aliments et les boissons et qui, par conséquent, sont habituellement ingérés par voie buccale. Elles sont d'origine animale ou végétale. Il est prouvé que l'absorption intestinale des protéines alimentaires ne se fait pas seulement après dégradation complète de la molécule protéique, mais que, fréquemment, les barrières intestinale et hépatique sont forcées, donnant passage aux protéines non dédoublées dont la présence peut alors être mise en évidence dans la circulation générale. Ces protéines étrangères peuvent ainsi sensibiliser l'organisme prédisposé; elles déclenchent, de cette façon, chez le sujet sensibilisé des accidents allergiques plus ou moins graves.

En dehors de l'allergie pour les protéines hétérogènes non dédoublées, il existe probablement une sensibilisation pour certains produits de dégradation incomplète, formés dans l'intestin au cours de la digestion et agissant comme des allergènes. Les sujets ainsi sensibilisés ont une cutiréaction négative avec la protéine intacte et ne présentent des troubles allergiques qu'à la suite de l'administration de la substance par voie digestive. Les symptômes font généralement leur apparition plus tardivement (quelques heures après l'absorption) qu'en cas de sensibilisation pour la protéine même.

a) *Trophallergènes d'origine animale*. Les protéines animales faisant le plus souvent fonction d'allergène sont: l'œuf de poule, le lait de vache et le poisson. On rencontre, en outre, des allergies pour diverses viandes, pour les coquillages et pour les crustacés.

I. *Œuf*. La partie antigénique de l'œuf est le blanc d'œuf. Une sensibilisation au jaune d'œuf n'est pas démontrée; il est probable que les réactions obtenues avec le jaune d'œuf sont dues à des traces de blanc d'œuf. L'allergie au blanc d'œuf est la plus répandue des trophallergies. On la rencontre surtout dans les deux premières années de la vie; plus tard elle tend à disparaître. Les sujets sensibilisés à l'œuf de poule réagissent également au blanc de tous les autres œufs d'oiseaux; il n'y a donc pas de spécificité d'espèce. Des réactions positives sont parfois obtenues, en même temps qu'avec du blanc d'œuf, avec de la viande de poulet. Une cuisson prolongée détruit l'antigène ovalbuminique;

mais, dans beaucoup de mets, le blanc d'œuf n'est pas suffisamment chauffé pour perdre son pouvoir sensibilisant. De l'antigène ovalbuminique a été trouvé dans le lait de femme après absorption d'œufs par la nourrice.

L'antigène de l'œuf semble être de nature protidique; pourtant certains auteurs sont d'avis qu'il est dialysable. On a aussi prétendu que le blanc d'œuf contient plusieurs antigènes.

II. *Lait*. Quoique le lait de vache et les produits laitiers fassent partie de l'alimentation de tout homme dans nos pays, l'allergie au lait est moins fréquente que celle au blanc d'œuf et même que celle au froment. Elle se rencontre surtout chez le nourrisson et disparaît généralement avec l'âge. L'antigène du lait est une protéine, appartenant vraisemblablement à la fraction de la lactalbumine, différente en tout cas de la caséine. Il est spécifique pour l'espèce bovine. La viande et le sérum de bovidés ne donnent habituellement pas de réaction chez les sujets sensibilisés au lait.

III. *Poisson*. L'allergie au poisson n'est pas très fréquente, mais elle provoque facilement des accidents particulièrement dramatiques. Tous les poissons semblent renfermer le même antigène. Celui-ci résiste à la cuisson et se maintient intact dans les poissons fumés, salés ou conservés en boîte; il passe dans l'eau de cuisson, mais semble être absent de l'huile de foie de morue. On n'est pas fixé sur sa constitution chimique.

IV. *Viandes*. Des réactions positives sont obtenues assez fréquemment, avec un ou plusieurs extraits de viande chez les asthmatiques. Les principaux représentants de ce groupe sont: le poulet, le bœuf, le mouton, et le porc. Plus rarement ont été rencontrées des réactions au canard, à l'oie, au dindon, au faisan, au cheval, à la chèvre, au lapin, etc. La sensibilité au poulet, nous l'avons déjà dit, accompagne parfois celle au blanc d'œuf. La cuisson et la conservation des viandes ne détruit pas entièrement le facteur antigénique; elle en diminue cependant l'activité dans une certaine mesure. L'antigène renfermé dans le muscle d'un animal ne se retrouve habituellement pas dans les autres tissus, tels que le foie, le rein, le cerveau, etc.

V. *Crustacés et coquillages*. Les crustacés et coquillages sont

assez souvent cause d'accidents allergiques dans nos pays. Des sensibilisations ont été signalées au homard, à la langouste et au crabe, ainsi qu'aux huîtres, aux moules et aux palourdes.

b) *Trophallergènes d'origine végétale*. Font partie de ce groupe les céréales, les fruits, les légumes, les épices et condiments, le chocolat, les boissons.

I. *Céréales*. De toutes les céréales, la farine de froment est, de beaucoup, le plus souvent rencontrée comme allergène. Son importance approche de celle du blanc d'œuf; elle la dépasserait même d'après certains auteurs. Les autres représentants du groupe, le maïs, le riz, le seigle, l'avoine, l'orge et le sarrasin, jouent un rôle plus effacé. Ces allergènes n'agissent pas seulement par voie digestive, mais peuvent, à l'occasion, déclencher des symptômes lorsqu'ils sont inhalés ou mis au contact de la peau; ils sont en même temps trophallergènes, pneumallergènes et épaphallergènes.

II. *Fruits*. Les fruits capables de sensibiliser l'organisme peuvent être divisés en deux groupes: ce sont, d'une part, les fruits à écorce dure, tels que la noix, la noisette, l'amande, etc., et d'autre part, les fruits à pépins ou à noyaux comme la pomme, l'orange, le raisin, etc. Les représentants du premier groupe donnent assez fréquemment des réactions positives dans l'asthme (4 % à 10 % des cas, selon les statistiques). Ceux qui, d'après les auteurs américains, sont le plus souvent en cause sont: la cacahouète, l'amande, la noix ordinaire, la noix du Brésil, la noix de coco, la châtaigne, la noisette, la pistache.

Les fruits du second groupe semblent jouer un rôle plus effacé. On connaît cependant des cas de sensibilisation à la fraise, à l'orange, au pamplemousse, à la pêche, à la poire, à l'ananas, au melon, au raisin, à la pomme, à la cerise, à la banane, à la figue, à l'abricot, à la pastèque, à la prune et à la framboise. La réaction cutanée avec ces fruits n'est pas souvent trouvée positive, bien que l'histoire clinique indique nettement un état d'intolérance. Les fruits cuits ou conservés ne déclenchent pas toujours les mêmes symptômes que les fruits crus. Il n'est pas rare de rencontrer, chez un même individu, une sensibilité pour plusieurs fruits appartenant à des espèces botaniques voisines.

Une place spéciale doit être réservée au chocolat et au cacao, qui en est le principal composant, en raison de la grande fréquence des accidents allergiques qu'ils déclenchent. Chez l'enfant, il semble être souvent à l'origine du strophulus, chez l'adulte, de la migraine. Mais la réaction cutanée à l'allergène contenu dans ces produits fait habituellement défaut, de sorte que l'état de sensibilisation ne peut être mis en évidence que par les épreuves alimentaires (ingestion, élimination).

III. *Légumes.* Les indications concernant la fréquence des allergies aux légumes varient sensiblement selon les auteurs; cela tient, en partie, aux différentes techniques d'exploration employées, en partie, aux habitudes alimentaires, très différentes d'une région à l'autre. La sensibilité la plus fréquemment signalée est celle aux haricots, puis viennent celles aux pois et aux lentilles. Après les légumineuses, la pomme de terre, la tomate et le céleri occupent une place relativement importante comme allergènes; puis viennent la laitue, le chou et la carotte. Des cas isolés de sensibilisation ont été rapportés pour l'asperge, la betterave, le chou de Bruxelles, le chou-fleur, le concombre, le radis, l'oignon, l'épinard, la rhubarbe et quelques autres légumes. Généralement une seule partie de la plante (racine, tige, feuille, fleur, fruit) provoque des accidents. Quelques légumes sont mieux tolérés à l'état cuit que cru; mais, le plus souvent, la cuisson ne détruit pas entièrement l'allergène qu'ils renferment.

IV. *Condiments.* Certains produits végétaux servant à assaisonner ou à parfumer les mets peuvent également sensibiliser l'organisme. C'est ainsi que l'allergie à la moutarde est relativement commune. De même, le poivre, la vanille, la canelle, la menthe, le girofle, le vinaigre font parfois fonction d'allergène.

V. *Boissons.* Des cas de sensibilisation ont été signalés pour le thé et le café.

Le vin également provoque parfois des accidents allergiques. On s'est demandé si, dans ces cas, l'allergène provient bien du raisin ou s'il n'a pas plutôt été introduit dans le vin par le collage: car ce sont surtout les vins blancs ordinaires, largement collés, qui sont sensibilisants, tandis que les vins rouges et les vins blancs supérieurs sont bien tolérés dans ces cas.

Les sirops et jus de fruits peuvent naturellement provoquer des symptômes allergiques, lorsqu'il y a sensibilisation pour les fruits avec lesquels ils ont été préparés.

3°) *Les pharmacallergènes.* Dans ce groupe se trouvent réunies des substances nombreuses et diverses, utilisées dans un but thérapeutique et introduites dans l'organisme soit par voies buccale, nasale ou rectale, soit par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intra-veineuse. Indépendamment de l'action pharmacologique de ces produits, qui est semblable, sinon identique chez tout individu, surviennent, chez certains sujets seulement, des phénomènes du genre de ceux observés dans les allergies alimentaires ou respiratoires et qui ne s'expliquent que par une sensibilisation spécifique. Les substances médicamenteuses pour lesquelles une pareille sensibilisation a été observée peuvent être divisées en trois catégories: 1°) produits chimiques purs, d'origine synthétique ou naturelle, 2°) produits végétaux, 3°) produits animaux, tels qu'extraits d'organes, sérums, etc.

Du premier groupe font partie, l'aspirine, l'antipyrine, le pyramidon, le gardénal, le véronal, le nirvanol, la quinine, la morphine, l'atropine, l'émétine, les arsénobenzènes, la phénolphthaléine, certains dérivés du bismuth, du plomb, du mercure, du nickel et d'autres métaux, les bromures et les iodures, etc. Les manifestations provoquées par ces allergènes sont principalement des éruptions cutanées, urticaire, œdème de Quincke, dermites, exanthèmes morbilliformes et scarlatiniformes. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.

Parmi les médicaments d'origine végétale qui ont un pouvoir sensibilisant, il faut citer l'ipéca, la rhubarbe, le lycopode, etc. Les observations d'allergie pour ces produits se rapportent le plus souvent à des pharmaciens ayant eu un contact prolongé avec eux.

Enfin le troisième groupe comprend des extraits d'organes, des préparations endocriniennes, par exemple, qui, soit par voie buccale, soit par voie hypodermique, provoquent parfois des accidents allergiques. Les plus connus sont ceux dus à l'insuline; il s'agit d'accidents locaux pseudophlegmoneux, ou de phéno-



mènes généraux tels que de l'urticaire, une rougeur et une bouffissure de la face, du prurit généralisé, des vomissements, de l'angoisse, une toux quinteuse, etc. Quelques-uns de ces cas sont peut-être attribuables à des impuretés de nature protidique, contenues dans les extraits pancréatiques, notamment lorsque les accidents ne se produisent qu'avec certaines marques d'insuline et pas avec d'autres. Mais dans un petit nombre d'observations l'existence d'une vraie allergie insulínique semble établie, par le fait que les cutiréactions ont été positives, même avec une insuline cristallisée pure.

Les sérums animaux jouent un rôle important comme allergènes, en raison de leur emploi très répandu en thérapeutique. Une «maladie sérique» plus ou moins sévère, succède aux injections de sérum de cheval avec une fréquence qui varie de 3 à 66 % des cas, selon les statistiques; l'injection intra-veineuse la détermine même dans une proportion pouvant atteindre 90 % des cas. Certains chevaux donnent un sérum plus sensibilisant que d'autres sans qu'on en connaisse la raison. Le chauffage et le vieillissement abaissent, dans une certaine mesure, le pouvoir sensibilisant. La «désalbumination» ou élimination d'une partie des protides du sérum, selon la méthode de BESREDKA, diminue la fréquence des réactions sans les supprimer entièrement.

4°) *Les épaphallergènes.* Ce groupe d'allergènes comprend une série de substances qui, au contact de la peau, déterminent une sensibilisation se manifestant par des phénomènes locaux, tels que de l'eczéma, de l'urticaire ou des dermites diverses. Quelques pneumallergènes ou trophallergènes peuvent agir ainsi, provoquant, lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, une éruption, tandis que, par voie nasale ou buccale, ils déterminent du rhume des foins, de l'asthme, ou de l'urticaire généralisée. Mais la plupart des épaphallergènes ne sont susceptibles de sensibiliser que par la voie cutanée.

Les allergènes de ce groupe sont des matières animales ou végétales, ou des substances chimiques, organiques ou inorganiques. Parmi les produits du règne animal, il faut citer en premier lieu la soie qui, d'après les auteurs américains, serait une cause



assez répandue d'eczéma. La laine et les plumes sont beaucoup plus rarement sensibilisants que la soie. Certaines fourrures déterminent des éruptions cutanées; mais il semble que ce soient plus souvent les produits d'apprêt et de teinture qui en sont la cause que le poil animal. On a signalé des dermites par contact avec les cobayes et avec les lapins.

Les plantes qui, fréquemment, déterminent des manifestations allergiques par contact sont la primevère (*Primula obconica*) en Europe et *Rhus toxicodendron* en Amérique. L'allergène de la primevère a été isolé à l'état pur par BR. BLOCH qui l'a appelé «primine». Une quantité infime, un cinquantième de milligramme, de cette substance détermine un violent eczéma chez le sujet sensibilisé. La sensibilisation expérimentale peut être obtenue, presque à coup sûr, par des badigeonnages répétés de la peau avec une solution de primine.

Des cas de sursensibilité du même genre ont été rapportés pour le chrysanthème, le pyrèthre, la rose, le lilas, le lierre, le tabac, le bois de palissandre, le bois satiné, le bois d'aulne noir.

Les sujets sensibilisés au pollen de certaines fleurs présentent parfois une éruption cutanée lorsqu'ils sont mis en contact avec la feuille ou la tige de la même plante. Il paraît, d'après les recherches récentes, que, dans ces cas, l'épaphallergène est différent du pneumallergène.

Les produits de parfumerie, les matières colorantes, les poudres, les fards, les lotions capillaires, les crèmes de beauté, les eaux dentifrices qui peuvent déterminer des sensibilisations par contact, sont nombreux et variés; il est impossible de les énumérer ici. Enfin des médicaments appliqués sur la peau et des désinfectants cutanés peuvent provoquer, chez certains individus, de l'eczéma ou de l'urticaire. Nous nommerons seulement le lysol, le sublimé, l'alcool dénaturé, la résorcine, l'émétine, l'iodoforme, l'acide borique, le formol, la naphthaline. On sait que le sparadrap caoutchouté a parfois le même effet. Les oculistes connaissent la sensibilisation à l'atropine.

5°) *Les parasites et piqûres d'insectes.* Le parasitisme est parfois à l'origine d'une sensibilisation qui peut se manifester

cliniquement par de l'urticaire, de l'œdème de Quincke, de l'asthme ou du coryza spasmodique. Dans ces cas, la réaction cutanée obtenue avec un extrait de parasite permet de faire le diagnostic spécifique. C'est ainsi que CASONI a pu mettre en évidence l'allergie à l'échinocoque en se servant comme antigène du liquide de kyste hydatique. L'allergie à l'ascaris est rencontrée assez fréquemment chez les enfants infestés. De même, des réactions positives ont été obtenues avec des extraits de taenias, d'oxyures, de trichocéphales, d'ankylostomes chez des porteurs de ces parasites.

De l'allergie vermineuse, il faut rapprocher celle aux sangsues, dont quelques exemples ont été rapportés, et celle aux piqûres d'insectes. Cette dernière se manifeste par des réactions locales extrêmement violentes et parfois une urticaire généralisée ou des phénomènes de choc survenant à la suite des piqûres. Des observations de ce genre ont été rapportées pour les guêpes, les abeilles et les punaises.

6°) *Les agents physiques comme allergènes.* Des symptômes semblables, à tous points de vue, à ceux observés dans les allergies par inhalation, par ingestion ou par contact, peuvent être déclenchés chez certains individus par des agents physiques, tels que le froid, le chaud, la lumière solaire. Les réactions provoquées par ces facteurs sont ou bien strictement limitées à l'endroit de leur action (urticaire solaire, urticaire à frigore), ou bien générales sous forme de crises d'asthme, de coryza spasmodique, de choc (DUKE). Dans l'allergie au froid, qui semble être de beaucoup la plus fréquente des allergies physiques, l'exposition à l'air frais ou au vent, un bain froid, le contact avec de la glace, un jet de chlorure d'éthyle, déclenchent les accidents. Dans l'allergie au chaud, la chaleur du lit suffit souvent pour provoquer de l'urticaire; l'exposition à une lampe chauffante a le même effet. DUKE a rapproché de cette forme d'allergie l'urticaire émotive et l'urticaire par effort; d'après lui, l'élévation de la température du corps provoquée par l'émotion ou l'effort serait l'allergène dans ces cas.

L'allergie solaire doit être distinguée de la photo-sensibilisation qu'on peut obtenir chez tout individu par l'introduction

d'une substance sensibilisante, telle que l'hématoporphyrine, l'éosine, la tryptaflavine, etc., dans l'organisme ou qui peut être la suite d'une alimentation spéciale (fagopyrisme, hypericisme).

## § V. Étude analytique des manifestations cliniques des allergies non infectieuses.

En médecine infantile, le domaine pathologique de l'allergie est très étendu. Ses manifestations intéressent beaucoup d'organes, de tissus ou appareils. Le plus souvent, elles se produisent lorsque le sujet est mis au contact avec l'allergène, que ce contact soit ignoré, non décelé ou que l'on puisse mettre en évidence cette rencontre. Elles varient avec divers facteurs: capacité plus ou moins grande de réaction présentée par le sujet, — nature de l'allergène, — dose de l'allergène absorbée ou introduite, — porte d'entrée de ce dernier. Il en résulte une grande variété dans les déterminations cliniques.

Nous ne saurions étudier ici en détail toutes les manifestations allergiques. L'exposé en sera fait dans un esprit clinique, avec cette seule préoccupation de fournir les raisons pour lesquelles telle manifestation doit être placée dans le cadre général des manifestations allergiques.

### I. Manifestations cutanées.

La peau est le tissu où, le plus souvent, on constate les modifications créées par l'allergie. Il est probable d'ailleurs que cette fréquence n'est qu'apparente et que bien des organes sont, eux aussi, intéressés par elle. Mais le tégument externe est d'un examen facile. D'autre part, l'exploration fonctionnelle en est possible par des méthodes actuellement nombreuses et pour la plupart significatives. C'est donc sur elle qu'il faut chercher quelques types ordinaires de manifestations du groupe allergique.

1) Le plus connu est l'*urticaire*. C'est elle qui, en vérité, représente la manifestation la plus ordinaire de l'allergie. Élémentairement, elle est caractérisée par une efflorescence qui fait sur la peau un relief plus ou moins accusé, plus ou moins circonscrit,

d'une couleur qui va du blanc au rouge. Elle s'accompagne de prurit. Elle est essentiellement caractérisée par un œdème dermique ou sous-dermique. Elle est engendrée par des causes diverses; elle est en effet l'expression de nombreuses allergies. Elle apparaît dans le choc «sérique» vrai, dans l'intoxication hydatique, dans l'allergie de cause digestive ou alimentaire; elle traduit l'idiosyncrasie de certains individus vis-à-vis de quelques médicaments (antipyrine, arsénobenzènes, insuline). Elle constitue aussi la manifestation extérieure des réactions cutanées, par exemple à la suite des injections intra-dermiques. Si donc l'aspect de la lésion élémentaire est uniforme, en réalité, l'urticaire est engendrée par un grand nombre de causes. Il en existe donc un certain nombre de variétés.

La forme aiguë existe dans la maladie sérique, aussi bien au cours du choc immédiat, brutal, que dans les manifestations survenant après quelques jours d'incubation chez les sujets reinjectés, avec cette incubation raccourcie qui avait frappé PIRQUET lorsqu'il a étudié la maladie sérique.

Dans d'autres cas, l'urticaire survient chez des sujets sous une forme chronique, prolongée, particulièrement dans la deuxième enfance. Elle se caractérise par des poussées plus ou moins étendues, entraînant un prurit accentué. Chacun des éléments évolue pendant quelques jours, puis disparaît sans laisser aucune trace. Le syndrome, procédant ainsi par crises successives plus ou moins fréquentes, peut persister pendant une période longue de plusieurs années. Puis il disparaît.

Une forme particulière est constituée par l'urticaire appelée *strophulus* ou *prurigo*. Elle apparaît surtout dans la première enfance; mais elle sévit également jusqu'à 6 ou 7 ans et même parfois davantage. A l'heure actuelle, sans raison précise, on la constate avec une fréquence insolite. Elle consiste dans l'apparition par accès, par crises, de papules d'une minime étendue, survenant avec une grande brusquerie, parfois sous les yeux mêmes du médecin. Son aire diminue rapidement et on constate alors la présence d'une papule d'une dimension égale à celle d'une tête d'épingle en verre, presque sphérique. Souvent son aspect rappelle celui d'une vésicule varicellique, pleine d'une sérosité

jaunâtre analogue à du sucre d'orge. Elle subsiste ainsi pendant un ou deux jours; puis elle se dessèche. On constate alors la présence d'une petite élevure cornée, donnant au toucher une sensation de rugosité. Puis tout disparaît sans laisser aucune trace sous la peau. Le strophulus siège un peu partout. Le visage cependant est, d'ordinaire, épargné. A la paume de la main et à la plante des pieds il revêt une physionomie spéciale: ses éléments sont saillants, tendus, rappelant dans une certaine mesure le pemphigus. Le strophulus s'accompagne de démangeaisons, souvent vives, empêchant parfois le sommeil. Chez un même sujet, il peut subsister plusieurs années.

L'urticaire peut survenir après un contact direct, par l'extérieur, avec une substance qui, dans des circonstances déterminées, constitue un allergène, par exemple lorsque certains enfants portent à leur bouche une quantité minime d'œuf. Presque immédiatement survient un gonflement œdémateux, comme une papule géante, de la lèvre supérieure ou de la lèvre inférieure, de la langue. Dans certains cas, c'est le seul contact avec la coquille d'un œuf qui entraîne, avec une extraordinaire rapidité, un élément urticarien d'une grande étendue, sur la peau d'un doigt.

Elle peut être produite aussi par certains médicaments: en particulier l'antipyrine. De fait, les éruptions d'origine thérapeutique, ne sont pas, dans l'enfance, d'une grande fréquence comparativement à l'urticaire d'origine digestive ou alimentaire. Il en sera question plus loin dans le chapitre où seront étudiées séparément, du point de vue étiologique, les manifestations allergiques.

Une place spéciale doit être accordée à la *maladie de Quincke*. Elle a été décrite par cet auteur en 1882 sous le titre d'œdème circonscrit de la peau. On l'appelle aussi urticaire géante. Elle est caractérisée par l'apparition brusque, inopinée, à la façon paroxystique, sur une surface cutanée plus ou moins étendue, d'un gonflement de la peau. Le plus souvent, celui-ci se produit à la face, aux paupières, sur les parties génitales, sur un segment de membre, ou même sur un membre tout entier. La peau est pâle, comme anémiée. L'élément urticarien fait une saillie plus ou moins prononcée par rapport au relief général du tégument.

Le patient n'éprouve qu'une sensation minime de tension, de pesanteur. Le prurit est modéré ou absent. L'état général du sujet demeure sans grand changement. Le gonflement cutané se dissipe avec rapidité: il ne subsiste que peu d'heures, parfois quelques jours. Cette manifestation est sans gravité, sauf que dans certains cas se produit une localisation de l'œdème amenant des signes fonctionnels, gênants ou menaçants: à savoir l'œdème de la glotte ou des voies respiratoires qui peut amener une suffocation. Une des particularités de cette maladie est que, dans un nombre assez élevé de cas, elle survient sous une forme familiale. On cite même des observations de décès répétés dans une famille par une complication respiratoire due à l'œdème de Quincke. Cette manifestation possède une physionomie et une entité à part. Elle n'est pas apparentée directement à l'urticaire commune. En effet, l'éosinophilie sanguine manque. On ne trouve pas davantage ces cellules spéciales au sein de la sérosité transsudée par quoi le derme est soulevé. Les réactions cutanées tentées avec plusieurs antigènes ne donnent aucun résultat positif. C'est pour ces raisons qu'on doit lui accorder une place à part dans le grand cadre des urticaires.

D'une façon générale, sous des modalités diverses, l'urticaire peut s'accompagner de manifestations diverses appartenant à la «série» allergique, par exemple, eczéma authentique, asthme, etc. Comme pour beaucoup de manifestations dont il sera question plus loin, elles peuvent se succéder, alterner les unes par rapport aux autres ou encore coexister.

2) A côté de l'urticaire, mais beaucoup moins fréquents qu'elle, il faut citer les *exanthèmes* qui, par leur aspect extérieur, simulent des fièvres éruptives: à savoir la rougeole, la scarlatine: c'est-à-dire, exanthèmes morbilliformes ou scarlatiniformes. Ces manifestations cutanées n'ont aucune autonomie. Elles surviennent au cours d'états très divers, parmi lesquels on peut signaler surtout les allergies médicamenteuses, qu'elles soient primitives, se présentant alors sous la forme d'idiosyncrasie, ou qu'elles soient causées par une sensibilisation progressive. Au nombre des érythèmes morbilliformes, il faut placer ceux qui sont causés par une intolérance aux arséno-benzènes — au luminal, ainsi

dénommé en Allemagne et à son analogue, le gardénal en France ou encore au nirvanol, médicament actuellement employé contre la chorée de SYDENHAM et qui est susceptible d'engendrer une vraie maladie. Ces érythèmes morbilliformes doivent être sans hésitation rattachés à l'allergie. Au cours de ces manifestations, on constate, en effet, une éosinophilie sanguine souvent accentuée. Celle-ci est permanente; elle est décelée par des examens pratiqués en dehors de la période d'exanthème.

3) Certains auteurs tendent à incorporer la *pellagre* dans le groupe des maladies allergiques. Elle a été très bien étudiée en Italie. La nature exacte de cette affection est encore fort discutée. Il ne nous semble pas que, à l'heure actuelle, on soit autorisé, sans réserves, à la ranger dans le cadre des manifestations de sur-sensibilité.

4) Le rattachement du *purpura* à l'allergie n'est pas encore unanimement accepté; mais pour soutenir cette conception on peut invoquer des arguments d'une grande valeur. Tout d'abord un appui est fourni par ce qu'on appelle le phénomène de SCHWARTZ-MANN. Celui-ci est caractérisé de la façon suivante: on inocule sous la peau d'un lapin, une quantité minime (quelques dixièmes de centimètres cubes) d'une culture filtrée, de certaines souches microbiennes. Les phénomènes cutanés locaux consistent dans un certain degré de congestion et d'œdème. Le lendemain, on pratique une injection d'une minime quantité aussi, du filtrat microbien déjà employé, mais cette fois dans une veine. Or, la peau devient vite le siège d'une réaction hémorragique à la place même, où, la veille, l'injection avait été pratiquée.

Les recherches déjà anciennes de FRANCK (1911), de GLANZ-MANN (1916), celles plus récentes de SEZARY et FEUILLASTRE (1932) établissent que l'on doit scinder le purpura en deux groupes. L'un renferme les variétés anaphylactiques ou anaphylactoides d'une part, la maladie de WERLHOF, d'autre part. La première catégorie est plus vaste que la seconde. Les purpuras compris dans ce premier groupe s'individualisent par un ensemble de manifestations cutanées ou générales importantes, avec peu de signes sanguins. On note, en effet: érythème, urticaire plus ou moins accentuée, œdème fugace, fluxions articulaires, néphrite,



états infectieux souvent intenses, fièvre. La détermination cutanée elle-même est minime. On note seulement des pétéchies, des taches ponctiformes ou lenticulaires. Il n'existe aucune hémorragie importante des muqueuses. Cette variété est causée soit par l'emploi de sérum thérapeutique, soit par des aliments divers dont M. GLANZMANN et M. FEUILLASTRE donnent l'énumération, soit encore par des médicaments. Les uns et les autres peuvent être considérés comme des facteurs sensibilisants. Les tests biologiques sont souvent positifs.

Un deuxième groupe comprend la maladie de Werlhof. Celle-ci est caractérisée par la prédominance de l'éruption purpurique, par les hémorragies cutanées et sous-cutanées, de dimensions variables qui vont depuis la pétéchie jusqu'aux grandes ecchymoses, par des hémorragies des muqueuses, particulièrement de la bouche. Le plus souvent manquent ces manifestations cutanées que, au contraire, on trouve fréquemment dans le premier groupe: érythème, œdème, urticaire, déterminations articulaires, syndrome abdominal. La preuve certaine d'une sensibilisation première manque. Il s'agit donc d'une variété particulière de purpura, celui-là non allergique; et ce groupe s'oppose nettement au précédent.

5) *L'érythème noueux* est considéré par beaucoup d'auteurs comme une manifestation allergique, mais il n'est pas légitime de le décrire dans le cadre de l'allergie non infectieuse. Le plus souvent, en effet, il est en relation avec une infection, tout spécialement avec la tuberculose. Sa place est donc ailleurs.

6) En clinique humaine, on observe de temps à autre ce qui a été signalé par le Professeur MAURICE ARTHUS et qui porte le nom de *phénomène d'Arthus*. Il s'agit d'une détermination locale, érythème, œdème engendré par des injections sous-cutanées, répétées, de sérum hétérologue. M. ARTHUS l'a observé chez l'animal. On peut le constater assez souvent en clinique humaine, le plus souvent sous la forme d'une infiltration de consistance plus ou moins ferme ou dure. Cependant les modifications locales peuvent aller jusqu'à une véritable gangrène par mortification des tissus. L'un de nous (M. PÉNU) en a observé un exemple typique chez un enfant de 5 ans, consécutivement à des réinjec-



tions de sérum antidiphthérique. La réparation a été longue et difficile. Quel que soit leur degré, il est probable que ces manifestations locales ressortissent à un phénomène de sensibilisation tissulaire poussé au maximum. Elles peuvent être comparées au phénomène de Koch dans la tuberculose expérimentale du cobaye.

7) A l'heure actuelle, on place l'*eczéma du nourrisson* dans le cadre des maladies allergiques. Cet eczéma représente une dermatose frappant le nourrisson jeune; il apparaît dès les premières semaines de la vie; il atteint avec une prédominance manifeste la région céphalique. Il évolue pendant un temps variable, à une allure différente. Mais, dans l'enfance, chronologiquement, il occupe une place définie: les 12 ou 15 premiers mois. Ainsi délimitée, cette affection se distingue nettement de certains érythèmes ou d'une maladie caractérisée dite de Leiner-Moussous.

L'eczéma du nourrisson ressortit à l'allergie. C'est l'opinion actuelle soutenue par la plupart des auteurs. Une proportion importante (70 %) d'enfants eczémateux offrent des cuti ou mieux des intradermo-réactions positives à certaines substances, en particulier au blanc d'œuf et, dans une moindre mesure, au lait, aux farines, etc. La sursensibilité cutanée existe donc bien. Comme, dans une assez faible proportion, elle ne s'exerce pas vis-à-vis de l'aliment habituellement employé dans l'enfance, à savoir le lait, mais bien plutôt au blanc d'œuf que l'enfant n'a jamais absorbé, force est d'admettre qu'il s'agit plutôt d'une para-allergie, c'est-à-dire d'une modification ressortissant à la sursensibilité vis-à-vis de substances au contact desquelles le nourrisson n'a pas été placé. Dès lors la sensibilisation, vraisemblablement, est héréditaire ou constitutionnelle. Pour les uns, elle est transmise pendant la vie intra-utérine par le placenta au moyen d'antigènes de provenance maternelle ou par le colostrum et le lait. Pour d'autres, parmi lesquels se range P. WORINGER, la sensibilisation est liée à la constitution même de l'individu. Elle a pour origine une propriété héréditaire, inhérente à la cellule germinative. De fait, on retrouve souvent chez les ascendants et chez les collatéraux aussi de l'eczéma du premier âge. Les nourrissons eczémateux présentent les attributs de la sursensibilité: éosinophilie sanguine

souvent marquée (10 à 25 %), anticorps; enfin le choc peut apparaître dans des conditions diverses. Il est donc certain que l'eczéma du nourrisson doit être compris dans les maladies allergiques.

## II. Les manifestations respiratoires.

C'est intentionnellement que, dans cet exposé, nous rapprochons les manifestations cutanées et respiratoires. Souvent, dans l'enfance, le revêtement cutané et muqueux est, sous une forme paroxystique ou continue, le siège d'altérations du type allergique.

a) *Le rhume des foins*. C'est sous cette appellation générique que l'on désigne l'ensemble des manifestations causées par l'introduction intermittente, temporaire, de certaines substances de provenance le plus souvent végétale. On l'appelle encore fièvre des foins, pollinose. En réalité, il s'agit dans une grande mesure de pollens. Mais le règne végétal est largement représenté. Au surplus, on trouvera dans un chapitre précédent l'énumération des divers allergènes susceptibles de produire ce genre de manifestations. Cliniquement, le rhume des foins comprend une certaine gamme de manifestations: conjonctivite, appelée par certains auteurs anaphylactique, coryza simple ou spasmodique, rhinorrhée avec écoulement d'un liquide aqueux, contenant des éosinophiles en abondance, asthme caractérisé. Dans l'enfance, la maladie des pollens n'apparaît que vers 7 à 8 ans; elle se montre plus tardivement que l'asthme bronchique. Il est vraisemblable que la sensibilisation est lente. Fréquemment, elle disparaît à l'adolescence. Elle peut cependant subsister pendant une grande partie de la vie au moins pendant l'âge adulte.

b) *L'asthme bronchique*. Il est observé assez fréquemment dans l'enfance. Il survient le plus souvent à partir de 2 ou 3 ans. Il évolue d'ordinaire pendant plusieurs années; mais il s'atténue au cours de l'enfance et, souvent, il disparaît à l'adolescence. Il a peu de liens avec la tuberculose. La proportion des tubercules authentiques, évolutives, engendrant de l'asthme dans l'enfance est minime. Souvent, il fait suite à l'eczéma de la première enfance. La proportion des asthmatiques qui, dans la première enfance, ont présenté cette dermatose est environ de 50 %.

Pour classer l'asthme dans le groupe des maladies allergiques, on invoque des arguments d'une grande valeur. Les recherches de laboratoire apportent à la solution du problème des renseignements précieux. C'est, par exemple, la constatation d'une éosinophilie. Ce sont également les réactions cutanées qui, dans le cas particulier de l'asthme infantile, ont fait l'objet de recherches approfondies, effectuées par M. M. SCHANDLER, WILLIAM, TALBOT, PESHKIN, etc. Longue est la liste établie par eux, de substances génératrices d'asthme.

La question a été posée de savoir si l'asthme bronchique est «anaphylactique ou allergique». Sans entrer dans une discussion approfondie, nous admettons que, à cette période de la vie, l'asthme représente une maladie par sursensibilité. Sa parenté avec l'eczéma l'indique déjà. Son évolution définie, sa curabilité, donc son caractère transitoire, indiquent que la «constitution» de l'individu subit une transformation. Essentiellement, existe chez l'asthmatique une «hyperréactivité». Par là, il est sensible à des causes diverses, physiques, chimiques, climatiques, etc., lesquelles n'ont, sur les sujets normaux, aucune influence pathogène. Sur lui agissent en effet, avec un caractère nocif, des épines irritatives locales, comme des végétations adénoïdes, des rhinites persistantes, d'aspect banal, parfois certaines adénopathies médiastines authentiques, à la condition qu'elles soient étendues ou volumineuses. De même encore sont asthmogènes des aliments (œuf, lait, chocolat, etc.) qui, chez les sujets normaux, ne suscitent aucune réaction anormale. Donc ce qui domine ce sont les attributs de la sursensibilité. Dans ces conditions, la détermination précise de l'allergène, la nature exacte de son mode d'action ont une grande importance pratique et, dans la mesure du possible, il faut s'employer à définir le côté étiologique. Mais on ne saurait négliger la détermination du terrain, c'est-à-dire du substratum allergique: car c'est précisément son existence qui confère à l'absorption, à la fixation dans l'organisme de l'allergène, un pouvoir nocif.

### III. Les manifestations digestives de l'allergie.

Elle constitue en médecine infantile un vaste chapitre. Même si on prend le soin — indispensable — de la délimiter

étroitement, son champ est considérable. La définition peut en être donnée de la façon suivante: elle se révèle par des manifestations dues à la pénétration d'une substance pour laquelle le tube digestif est sensibilisé.

Mais s'il est assez simple de donner une définition plus ou moins compréhensive, en réalité dans la pratique courante, une délimitation exacte est beaucoup plus difficile à réaliser. Souvent c'est par une analyse minutieuse, patiente, puis par des épreuves et contre-épreuves d'alimentation que l'on peut acquérir la notion exacte que, vraiment, l'allergie existe chez le malade examiné. En ce qui concerne les épreuves d'alimentation, elles revêtent dans l'enfance une importance de premier ordre. C'est, en effet, par des régimes successifs, d'une composition radicalement différente que l'on arrive à déceler la nature de l'allergène et le rôle joué par lui dans les manifestations cliniques.

Particulièrement impérieuse est la nécessité d'établir qu'il s'agit bien d'une allergie digestive. Les troubles, appelés par les uns digestifs, par les autres nutritifs, sont observés surtout dans la première enfance. On y rencontre, en effet, des manifestations qui constituent les variétés diverses des dyspepsies simple, atrophique et cholériforme. A chacune d'elles correspondent et une physionomie clinique particulière et une diététique bien différente.

La base d'évaluation est représentée par les effets obtenus après institution rationnelle d'une diététique appropriée, adaptée. Mais sauf en ce qui concerne l'infection, bien difficile est la délimitation rigoureuse de ce qui ressortit à la dyspepsie et à l'intoxication, d'une part, à l'allergie d'autre part. Certes, l'observation clinique peut contribuer à établir une ligne de partage: encore faut-il que l'observation soit méthodique et prolongée. Ce sont principalement les recherches de laboratoire qui permettent une attribution exacte.

Nombreux sont les allergènes qui ont été cités précédemment. Pour mettre en évidence leur rôle perturbateur, il est nécessaire d'instituer successivement et méthodiquement des épreuves d'élimination. L'École américaine avec M. ROWE s'est efforcée de méthodiser les recherches. On peut citer aussi les travaux

de M. URBACH (de Vienne) et en France ceux de M.M. RICHEL fils et SAINT-GIRONS.

Depuis longtemps, la symptomatologie clinique de l'allergie digestive a été étudiée. Nous ne saurions citer les noms de tous les auteurs qui s'en sont occupés. Nous devons cependant rappeler les études déjà anciennes de H. FINKELSTEIN, de VICTOR HUTINEL, de WIDAL et sa grande école, LESNÉ, PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT, JOLTRAIN, etc., MARFAN, EDMOND WEILL, PEHU et BERTOYE. On trouvera d'ailleurs beaucoup d'indications utiles dans une monographie due à M. DRAGO et publiée en 1924.

L'allergie digestive n'est nullement univoque. Quant à sa date d'apparition, on peut la diviser en deux variétés principales: l'une congénitale, l'autre acquise. Il faut également sur le terrain clinique la scinder en deux sous-classes: «la grande et la petite anaphylaxies» qui n'ont entre elles que des analogies lointaines.

L'allergie congénitale existe. Souvent elle est léguée à leurs enfants par des parents qui, eux-mêmes, sont des «intolérants» totaux ou partiels à un aliment ou qui souffrent de troubles digestifs prolongés, chroniques. Elle se traduit par une symptomatologie assez variée. Il s'agit alors de nourrissons, et même de nouveau-nés qui, dès les premiers jours de leur vie, montrent des signes d'intolérance vis-à-vis du lait, tout spécialement du lait de vache, parfois du lait féminin. Dans ce groupe, quelques auteurs rangent certaines variétés de vomissements habituels plus ou moins prononcés, avec répercussion sur le poids et sur l'état général. Ces vomissements s'accompagnent de manifestations pénibles, même douloureuses, de cris, d'agitation accentuée. Le professeur EDMOND WEILL qui a étudié spécialement cette variété d'allergie avait, dans une certaine mesure, tendance à les rapporter à l'anaphylaxie. Il leur opposait une thérapeutique spéciale, laquelle a donné lieu à des discussions vives: des injections sous-cutanées de lait. Elles fournissent parfois des succès éclatants. Vraisemblablement cette réussite tient à ce que, par l'injection, on crée une mutation intérieure dans le sens de l'anti-allergie.

La diarrhée post-prandiale des enfants nourris au sein peut hypothétiquement être mise sur le compte d'une allergie. M.

MARFAN incline cependant à admettre qu'il s'agit d'une hyperexcitabilité à base nerveuse, comme une hyperkinésie. Se manifestant dans les premiers jours de la vie, elle s'atténue peu à peu au cours de la première enfance.

La variété acquise de l'allergie digestive est beaucoup plus fréquente. Il s'agit souvent en pareil cas de nourrissons observés à partir du 6<sup>ème</sup> mois de la vie. Jusque là tout a été normal. Aucune manifestation digestive insolite. Accroissement pondéral régulier. Puis, après un épisode aigu accompagné de fièvre, de vomissements et de diarrhée, ou sans scène préalable, l'intolérance au lait de vache s'établit. Dès lors commencent les signes d'allergie qui seront décrits plus loin. Il s'agit alors probablement d'une forme acquise. En pathologie infantile, les exemples se présentent en assez grand nombre. Toutefois ils diffèrent beaucoup suivant les populations et ils paraissent dans une grande mesure dépendre des conditions suivant lesquelles l'alimentation a été comprise au cours des premiers mois de la vie.

Symptomatiquement, les tableaux sont variés. La «grande anaphylaxie» diffère considérablement de celle que l'on peut dénommer forme atténuée, a minima. Elle revêt un caractère dramatique. Elle peut mettre très vite le sujet en grand danger. Une excellente description clinique en a été donnée par FINKELSTEIN et par VICTOR HUTINEL. Elle reproduit fidèlement le tableau clinique du choc avec la pâleur, les vomissements incoercibles, la diarrhée glaireuse et sanglante, la petitesse du pouls; l'hypo ou l'hyperthermie qui l'accompagnent. L'évolution de cette phase aiguë est courte. Après une période marquée par une symptomatologie d'allure très grave, la maladie évolue soit vers la mort — plutôt rare — soit vers une guérison lente, achetée au prix d'une surveillance minutieuse de l'alimentation.

Il ne faut pas croire, d'ailleurs, que cette scène si caractérisée de grande anaphylaxie est l'apanage de cette période où après une phase de troubles digestifs aigus, le médecin est dans l'obligation de réalimenter l'enfant. La grande anaphylaxie peut aussi apparaître d'emblée lorsque, par exemple, vers 12 ou 15 mois on commence à administrer des œufs. Alors que précédemment

lait et farines avaient été bien tolérés, l'aliment nouveau provoque une série de troubles d'allure toxique et qui entraînent immédiatement des répercussions redoutables.

La «petite allergie» appelée encore anaphylaxie a minima, possède certains traits appartenant à la forme précédente. Mais bien d'autres lui manquent. Elle survient et évolue sans la scène du choc qui, au contraire, caractérise la variété majeure de l'allergie digestive. Elle se traduit par une intolérance vis-à-vis de certains aliments, par exemple le lait, les œufs (et dans ces derniers le blanc de préférence, parfois le jaune, parfois les deux), les viandes, les légumineuses, le chocolat, etc. La symptomatologie est variée: constipation plus ou moins rebelle, diarrhée elle-même plus ou moins intense, fétidité de l'haleine, vomissements pouvant même traduire une intolérance gastrique absolue; douleurs abdominales succédant immédiatement à l'absorption de l'aliment-allergène. Parfois la sursensibilité s'extériorise par le syndrome de la colite aiguë ou subaiguë, dysentérieforme, glaireuse ou sanglante, accentuée au point de constituer une véritable maladie. Ce syndrome intestinal est analogue à celui qui a été décrit par SCHITTENHELM et WEICHARDT (1910) et obtenu expérimentalement par eux. Cette entérite anaphylactique constitue une sorte de transition entre la petite et la grande allergie digestive. Si le début de ces colites n'est pas marqué par une scène alarmante, l'ensemble symptomatique, au moment de la période aiguë, revêt un caractère sérieux ou sévère.

#### IV. Les manifestations cardio-vasculaires.

Le syndrome des maladies allergiques s'accompagne le plus souvent de modifications intéressant l'appareil cardio-vasculaire. L'expression est fournie par les modifications caractérisant le choc. Celui-ci a une ampleur variable. Il se traduit par des manifestations dont les unes sont apparentes, indiscutables, les autres atténuées, ne se révélant que par des recherches de laboratoire.

Si elles sont extériorisées, elles se traduisent par le grand syndrome de choc observé dans l'anaphylaxie expérimentale, type RICHET-PORTIER chez l'animal. Les cliniciens le connaissent



bien. Il peut en effet survenir dans deux circonstances distinctes: au début ou au cours des réinjections sériques ou même dans les injections premières, dans les échinococcoses, lors d'une ponction, le plus souvent mal pratiquée, ou lors de la rupture du kyste. Ce sont là, en effet, les grands accidents types. Ils rappellent en tous points ce que, sur des chiens, dans leurs expériences premières demeurées célèbres, RICHET et PORTIER ont obtenu avec le poison des actinies. C'est à cause de l'analogie frappante entre ces manifestations relevées par le laboratoire et les constatations faites par les cliniciens que l'on a proposé de réserver à ces accidents la dénomination d'anaphylaxie. Vraisemblablement, au nombre de ces grands choes, il faut ranger les morts inopinées au cours de l'eczéma, morts brusques ou rapides, dont le mécanisme pathogénique, depuis longtemps, a sollicité la curiosité des chercheurs.

Tels sont les choes «majeurs». Il en existe d'ailleurs qui, au point de vue symptomatique, revêtent une forme atténuée. Ils passent inaperçus du clinicien. Seule l'analyse physiologique les met en évidence: elle montre une hypotension artérielle au moment où s'installent les manifestations proprement allergiques, dans quelque domaine qu'elles se déroulent. C'est ainsi que la crise d'asthme est précédée par une phase passagère, ne durant que quelques heures. FERNAND WIDAL a particulièrement étudié ce symptôme dans l'analyse si exacte, si pénétrante qu'il en a faite chez le célèbre marchand de moutons. Ce malade s'était peu à peu allergisé au suint du mouton, chaque fois qu'il pénétrait dans l'étable. WIDAL a pu déceler chez lui la manifestation première cardio-vasculaire et mettre ainsi en évidence une hypotension artérielle. Cette chute de pression engendre une série de symptômes: tachycardie, sensation de défaillance, lipothymie. On constate également des symptômes sous une forme atténuée, dans les 24 heures qui précèdent les accidents sériques ordinaires banals, chez les réinjectés. Souvent les sujets accusent des sensations pénibles d'instabilité, de vertige, lesquels traduisent une modification survenue dans l'appareil cardio-vasculaire. D'ailleurs, vraisemblablement, la plupart des manifestations cliniques de l'allergie sont précédées d'une période prémonitoire dans la-



quelle survient une perturbation plus ou moins accusée dans cet appareil. Ce sont là, choses occultes ou du moins qui échappent à l'observation directe.

#### V. Les manifestations sanguines.

A l'état habituel, ou sous une forme paroxystique, nombreuses sont les répercussions des états ou des maladies allergiques sur la «crase» sanguine. Les constituantes principales en ont été signalées précédemment. Soit en permanence, soit lors des crises ou manifestations paroxystiques de l'allergie, la composition sanguine est fort troublée. L'équilibre leucocytaire, c'est-à-dire la proportion respective des globules blancs est changée. Une des principales est représentée par l'hyperéosinophilie. Il en a été question précédemment. De même, et pour ne signaler que les particularités les plus importantes, la teneur du sérum sanguin en protides est, dans certaines circonstances, considérablement modifiée. C'est, par exemple, ce qui survient au cours de l'eczéma du premier âge. M. RIBADEAU-DUMAS et ses élèves ont fourni à cette question une importante contribution. Il en découle d'intéressantes conséquences pratiques. Toutefois, on incline à penser que les modifications physico-chimiques du sang sont, non la cause, mais la conséquence de l'état allergique.

Dans le plasma sanguin — souvent, non toujours — existent aussi des anticorps. Leur présence, leur comportement, ont été spécialement étudiés depuis une période déjà ancienne. L'exposé de nos connaissances a été fait succinctement dans les pages qui précèdent. Il n'est pas constant que ces anticorps se développent et subsistent dans le sang. Tous les états allergiques n'en présentent pas. Ils sont probablement la cause de la transmission passive de ces états. Mais il est inutile de revenir sur ce thème.

Au nombre des manifestations traduisant en clinique l'allergie sanguine, il faut citer une maladie particulière à la fois par ses manifestations et par sa délimitation géographique: *le favisme*. Cette affection est produite par une légumineuse, la fève, surtout par les émanations de la fleur et par le fruit lui-même, lesquels constituent l'allergène. La sensibilisation des sujets est réalisée

soit par la voie digestive, soit par la pénétration dans l'arbre respiratoire. La maladie sévit dans certaines régions. Autrefois elle était observée en abondance dans tout le bassin de la Méditerranée. Actuellement, elle est presque cantonnée dans deux régions de l'Italie, la Sicile et la Sardaigne. Des cas ont été signalés sur le continent, à Pise, à Mantoue, à Rome, à Florence; mais ils sont rares. Elle a été étudiée très minutieusement dans ses manifestations symptomatiques par nos collègues italiens: PESCI, LOTTI, MANNAI, MACCIOTTA.

La symptomatologie est bien caractérisée. Surtout, dans un cas de pénétration de l'allergène par inhalation, les manifestations surviennent brusquement. Un sujet traverse un champ de fèves ou ingère une quantité plus ou moins abondante de cette légumineuse. Soudain il est pris d'un malaise profond, d'inquiétude; il éprouve des céphalées, des vertiges. Il est pris de frissons, le cœur bat tumultueusement. La température monte à 39 ou 40°. Des nausées, des vomissements apparaissent. Tout cela constitue des manifestations banales, non caractérisées. Mais dans un délai court, de quelques heures, apparaissent l'ictère et l'hémoglobinurie. La coloration jaune de la peau est souvent peu accusée; c'est un ictère vrai. Il provient d'une hémolyse plus ou moins accentuée. La preuve en est fournie par ce fait que, en même temps, on constate une hémoglobinurie vraie. D'ailleurs, le sérum sanguin a nettement un aspect laqué. Ainsi caractérisée, avec cette allure paroxystique, la maladie dure peu, 24 ou 36 heures, pas davantage. Toutefois, l'enfant peut demeurer ictérique pendant quelques jours. L'anémie survient. Le favisme se traduit par une symptomatologie variée qui va depuis une forme à peine ébauchée jusqu'à une issue fatale.

Dans un district déterminé, où la fève est cultivée, la maladie est fréquente. Mais elle n'est pas massivement endémique. Elle sévit sur certains sujets et non sur d'autres. Une particularité souvent notée est qu'un sujet présente des manifestations de favisme par une voie unique, c'est-à-dire, soit par inhalation, soit par voie digestive. Ce n'est pas une règle absolue; mais fréquemment il en est ainsi. L'enfant et l'adolescent paient un lourd tribut. Il est probable que, en raison de leur faible taille, les enfants

sont particulièrement exposés à l'inhalation des allergènes provenant de la plante. De plus, là encore, intervient la prédisposition individuelle ou familiale.

C'est que, en effet, la maladie ressortit à l'allergie. Le sujet ne montre d'abord aucune intolérance. Puis, lorsque se sont produites chez lui des modifications locales ou générales, caractérisant la sursensibilité, le contact avec l'allergène produit la crise. On a pu mettre en évidence, dans l'intervalle des manifestations aiguës, une éosinophilie sanguine accentuée. La transmission passive est obtenue.

Le facteur sensibilisant est la fève. Toutes les parties de cette légumineuse peuvent produire la maladie: fleurs, fruits, tiges, etc. Qu'elle soit crue ou cuite, la fève a le même rôle nocif. Plusieurs auteurs expriment cette opinion qu'elle ne possède pas en elle-même un pouvoir sensibilisateur, mais que, sur elle, se développe un parasite qui engendre le favisme. De fait, on peut noter que la culture de la fève est très répandue en Europe et que, seules, certaines régions présentent de véritables endémies de cette curieuse maladie: donc des conditions spéciales doivent intervenir. Pour quelques-uns, le paludisme est un facteur préparant.

La substance allergisante est volatile. D'une part, les fèves fraîches sont plus allergisantes que les fruits desséchés. D'autre part, sans ingestion préalable, il arrive que des sujets présentent un accès violent de favisme peu d'instant après avoir pénétré dans un champ de fèves et parfois au tout premier contact. Cette particularité laisse supposer une sensibilisation innée, héréditaire. Une preuve de cette allergie transmise est fournie par ce fait que certains bébés nourris au sein présentent les symptômes de favisme.

#### VI. Les manifestations nerveuses.

Si on veut les comprendre dans un sens large, elles sont très fréquentes dans l'état allergique permanent, comme dans les manifestations paroxystiques. Que, dans le choc, le système nerveux soit primordialement intéressé ou qu'il subisse les conséquences

d'un trouble prenant naissance au lieu même où s'accomplit la rencontre anticorps-antigène, il n'est pas opportun de le discuter ici. Mais la participation nerveuse est certaine. En analysant beaucoup de manifestations du groupe allergique, il apparaît que le système nerveux central et périphérique joue un rôle de premier plan. Peut-être même, suivant certains, l'allergie a-t-elle pour substratum essentiel une sensibilisation de cet important appareil. La participation spasmodique des muscles lisses, des canaux tubulés de l'organisme a, dans la complexité de ces manifestations, une importance considérable. Mais leur diffusion dans l'organisme se prête difficilement à une description.

Au contraire, distinctes sont certaines allergies qui, mieux individualisées, intéressent le système nerveux, seulement dans une proportion restreinte et par là revêtent une physionomie définie, caractérisée, à savoir l'*épilepsie* et la *migraine*.

Sur la nature allergique de la première, il est bien difficile d'être catégorique. L'épilepsie, ou éclampsie infantile, est en réalité un syndrome qui ressortit à des causes multiples; elle n'est que l'expression d'un trouble survenant à titre épisodique, paroxysmique, dans un département du système nerveux. Que parmi l'une des causes de l'épilepsie figure une perturbation représentant une sursensibilité, c'est possible; mais ce n'est nullement démontré.

Plus acceptable, au contraire, est l'hypothèse que certains cas de migraine survenant dans la deuxième enfance et l'adolescence, sont causés par une allergie à une substance déterminée, en particulier à un aliment. Les parents des sujets atteints de cette affection sont souvent eux-mêmes des migraineux ou des hépatiques, ou appartiennent à la grande famille arthritique. La migraine s'associe fréquemment à d'autres manifestations. Elle peut exister avec l'eczéma, avec l'urticaire, avec l'entérite muco-membraneuse. Fréquemment, elle est sous la dépendance directe d'une sursensibilité due à un ou des aliments déterminés, comme par exemple: l'œuf, le chocolat, les corps gras. C'est en tout cas dans le sens d'un traitement anti-allergique qu'il faut diriger la thérapeutique.

### VII. Les manifestations articulaires.

Les tissus articulaires peuvent participer aux manifestations de l'allergie. On en a la preuve directe dans les arthralgies, les hydarthroses qui surviennent au cours de la maladie sérique. La phlegmasie articulaire est assez prononcée pour qu'on ait pu la désigner sous le terme de pseudo-rhumatisme sérique. De plus, et conformément aux idées de M. KLINGE, depuis plusieurs années, on se demande si les articulations ne peuvent être frappées de processus allergiques. C'est ainsi que, actuellement on veut interpréter le rhumatisme aigu ou chronique. On cherche si, dans certains points de l'organisme — tube digestif ou système dentaire par exemple — il n'existe pas un foyer de désintégration irrégulière, atypique des protides, amenant une sensibilisation de l'organisme et des déterminations articulaires. Ces faits ont été surtout étudiés chez l'adulte. Bien qu'ils soient assez disparates, on les a groupés sous le nom générique d'arthropathies protéiniques. Il faut citer dans ce domaine des études américaines (MILLER), italiennes (CHINI), françaises (PAVIOT, LAGÈZE et NAUSSAC, thèse de NADJAFIADEH, Lyon, 1932). Souvent il s'agit d'observations isolées, et actuellement on ne saurait, sans quelques réserves, ouvrir ce chapitre nouveau de pathologie.

### VIII. Manifestations rénales et urinaires.

Au cours de ces dernières années, on tend à créer un chapitre de pathologie rénale sous le terme de néphrites anaphylactiques. Des travaux déjà nombreux ont été publiés dans ce domaine. On en trouvera l'énumération dans le récent livre de JIMENEZ DIAZ (1932). Les néphrites allergiques peuvent survenir sous l'influence de deux facteurs: l'un bactérien, l'autre alimentaire. Le premier s'exerce lorsqu'en un point de l'organisme, particulièrement la cavité buccale ou le rhino-pharynx, existe une infection aiguë ou chronique. Les produits bactériens engendreraient un angiospasme, puis une glomérulo-néphrite. D'autre part, on a étudié l'influence nocive de quelques aliments (certaines viandes, féculeux, poissons) sur le rein de sujets atteints de néphrite,

comme s'il se produisait chez eux une sensibilisation élective vis-à-vis de quelques substances. Enfin, au cours des chocs, peuvent se produire des manifestations telles que albuminurie et même hématurie. M. BRAY comprend dans la classe des manifestations urinaires dépendant de l'allergie, l'énurésis nocturne de l'enfance.

#### IX. Manifestations thermiques.

Au nombre des déterminations allergiques, il faut compter les changements de la température interne. Elles ne sont pas fréquentes. Il demeure entendu qu'on ne doit pas attribuer à l'allergie ce qui est produit par une cause telle que l'infection. Mais on sait qu'une fièvre, même élevée, se montre souvent dans la maladie sérique avec les déterminations articulaires et l'exanthème. Les allergies aux pollens ont précisément reçu le nom de «fièvre des foin» en raison de leur retentissement sur la thermogénèse. On constate aussi une fièvre assez élevée dans certaines intolérances médicamenteuses. D'autre part, les modifications peuvent se traduire par de l'hypothermie, au cours de certains chocs, par exemple.

#### § VI. Étude synthétique de quelques tableaux ou syndromes.

Précédemment ont été exposées les manifestations diverses, par lesquelles, dans l'enfance, l'allergie se traduit sur les divers appareils ou tissus. Mais c'est artificiellement que les distinctions ont été faites. Dans la réalité courante, il existe un certain nombre de syndromes qui constituent des types distincts et même séparés. Chacun d'eux n'est pas engendré par une cause déterminée, unique. Des circonstances diverses interviennent pour créer des tableaux spéciaux.

C'est, par exemple, *la grande scène choc* à peu près rigoureusement superposable au choc anaphylactique obtenu expérimentalement sur les animaux et qu'offrent, dans certains cas, l'allergie au sérum thérapeutique ou, comme CHAUFFARD l'a établi en 1909, l'allergie hydatique. L'un et l'autre sont caractérisés par un même ensemble: rapidité et soudaineté des incidents, succédant

presque sans délai à l'injection déchainante, manifestations cutanées représentées surtout par l'urticaire, par une répercussion accentuée ou violente sur l'appareil cardio-vasculaire, par les sensations subjectives pénibles de prurit, d'angoisse, de lipothymie. Ces diverses manifestations, d'une durée en général brève, se terminent parfois par une issue fatale. Cet ensemble a une telle individualité, une physionomie si particulière que beaucoup d'auteurs, en particulier PIRQUET et SCHICK, l'ont décrit sous la dénomination de «réactions immédiates» et l'ont séparé nettement des manifestations cutanées et articulaires, communes, banales.

*L'allergie au blanc d'œuf*, étudiée spécialement par P. WORINGER, se présente sous des traits bien différents. Elle accompagne et caractérise l'eczéma du nourrisson. Cliniquement, elle se traduit de diverses façons. Certains sujets présentent de la holoallergie, avec sensibilité cutanée; ils répondent à l'injection intradermique de blanc d'œuf par une réaction locale cutanée et par le choc. Une deuxième variété comprend des sujets qui, sous l'influence de l'injection intra-dermique d'ovalbumine, offrent le grand syndrome d'anaphylaxie, alors que la réaction cutanée est négative. Un troisième groupe enfin est constitué par des nourrissons eczémateux qui, eux, n'ont qu'une sursensibilité cutanée, sans aucun syndrome de choc. Chez eux, la peau est sensibilisée, sans que l'organisme réagisse à l'allergène, c'est-à-dire sans que, cliniquement, on constate l'apparition de phénomènes généraux. Cette distinction n'a pas une valeur spéculative. Elle conduit à des conclusions pratiques et thérapeutiques sur l'importance desquelles P. WORINGER a insisté, mais que ce court résumé ne permet pas de développer ici.

Autre est le tableau clinique de *l'allergie aux pollens*. Dans cette variété, aucune participation, du moins apparente, de l'appareil cardio-vasculaire; aucune scène première traduisant une perturbation générale de l'organisme. La symptomatologie consiste dans des éternuements répétés, spasmodiques, dans une conjonctivite intense avec larmolements, chémosis, toutes manifestations décrites précédemment. Du moins en apparence, tout est local. La maladie n'intéresse que la conjonctive et la muqueuse des voies respiratoires supérieures.



De même encore, on peut citer comme manifestations très limitées, partielles, d'allergie, celles qui surviennent dans l'enfance par voie externe, après un contact répété avec certaines substances: par exemple, *dermite causée par les fleurs*, particulièrement la primevère. Cet eczéma est strictement limité aux endroits placés au contact de l'allergène végétal. On n'observe aucune action à distance. Dans les observations rapportées par l'un de nous, il n'y avait même aucune détermination sur la peau de la paume des mains. Ces cas suggèrent l'hypothèse que des conditions locales interviennent pour permettre une localisation plus ou moins marquée sur tel ou tel point de la surface cutanée.

Une *forme particulière d'allergie* a été décrite chez le nouveau-né. M. MAYERHOFER (de Zagreb) suppose que, dans certains cas, durant la vie intra-utérine, l'embryon ou le fœtus sont sensibilisés par des albumines venues de la mère. Cet apport de protides atteint le maximum, lors de l'acte même de l'accouchement, par le passage brusque de ces substances dans la circulation sanguine du nouveau-né. Cette allergisation se traduit par un complexe clinique comprenant certains exanthèmes se développant intensément et rapidement, par exemple le type LEINER-MOUSSOUS; des adénopathies multiples extérieures; une splénomégalie qui serait en quelque sorte le témoin d'une leucopénie; mais surtout cette éosinophilie sanguine notée par beaucoup d'auteurs et qui constitue le signe majeur de cette allergie. M. MAYERHOFER comprend même dans ce groupe certains états pyloro-spastiques, la diarrhée post-prandiale, l'hydrocèle, la tuméfaction mammaire si fréquente des nouveau-nés.

Dans l'enfance une place doit être réservée à l'allergie *déterminée par les helminthes*. Sous ce titre on peut comprendre un certain nombre de parasites: ascarides, oxyures, taenias, ankylostomes. L'étendue de ce domaine est l'objet de discussions. Certains auteurs, M. MORENAS (de Lyon), M. MATZINGER, par exemple, pensent que la réalité de cette allergie peut être établie par quelques preuves. Les unes consistent dans la constatation d'une éosinophilie marquée (5 à 30 %) et par l'élimination, dans les selles, de cristaux de CHARCOT-LEYDEN. D'autres preuves sont fournies par l'examen clinique. Leur valeur exacte est discutée. Quel-



ques auteurs tiennent pour authentiquement dus à la présence des helminthes: troubles nerveux (convulsions, méningites et même migraines) — troubles respiratoires (prurit nasal, asthme bronchique) — troubles cutanés et œdèmes. On tire aussi un argument de cette constatation que des personnes, manipulant dans des laboratoires des parasites intestinaux, présentent de l'irritation cutanée, de la conjonctivite et même de l'asthme. Mais nous sommes mal renseignés sur la réalité, sur la fréquence de ces manifestations diverses dont l'ensemble peut hypothétiquement ressortir à l'allergie créée par les helminthes.

Enfin, on doit encore mentionner les *intolérances médicamenteuses*. Elles appartiennent à la classe de ce que, jadis, on dénommait idiosyncrasie. Elles possèdent certains caractères qui leur impriment le «cachet allergique». Elles s'individualisent par un choc, par des éruptions cutanées diverses, par une éosinophilie sanguine plus ou moins accentuée; mais on ne peut pas obtenir la transmission passive de ces intolérances.

Leurs manifestation cliniques sont polymorphes. Elles sont causées par: arsénobenzènes, antipyrine, salicylate de soude, luminal, nirvanol. Il en a été question précédemment. On doit ajouter une forme particulière d'allergie à l'insuline, du moins à certaines préparations de celle-ci. Elle est peu fréquente. Les manifestations consistent surtout dans une rougeur cutanée plus ou moins intense, des œdèmes, avec une sensation de tension pénible. Le gonflement succède immédiatement à une piqûre. Au fur et à mesure que les injections sont pratiquées, des manifestations locales, particulièrement d'œdèmes, s'accroissent. Il arrive même que l'on est dans l'obligation de supprimer définitivement l'emploi des injections sous-cutanées; car le patient en éprouve chaque fois des inconvénients pénibles. Souvent d'ailleurs, en changeant la variété, la «marque» d'insuline, on supprime complètement ces accidents. Le degré plus avancé de purification du produit amène un heureux changement. Suivant toutes probabilités, il s'agit d'un phénomène de sensibilisation cutanée et sous-cutanée due à la présence au point injecté, de protides diverses incomplètement désintégrées, devenant alors d'actifs allergènes.

### § VII. L'enfant allergique.

L'allergie non infectieuse peut se rencontrer à tous les âges. Elle s'observe déjà chez le nourrisson dès les premières semaines de la vie, puis chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Mais les formes rencontrées aux différents âges ne sont pas les mêmes; elles se distinguent par les allergènes en cause et par les manifestations cliniques. Dans la première année les sensibilisations par les trophallergènes sont presque uniquement représentées; elles tendent à diminuer de fréquence au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> années pour faire place aux pneumallergies qui apparaissent le plus souvent entre 3 et 9 ans. Beaucoup d'allergies médicamenteuses et surtout professionnelles ne surviennent qu'à l'âge adulte.

L'allergie du nourrisson a comme principale expression l'eczéma qui, à cette époque de la vie, revêt un aspect spécial avec prédominance céphalique. Dans la deuxième enfance, le strophulus, l'urticaire aiguë, l'eczéma des jointures sont les principales manifestations, et l'asthme bronchique fait son apparition. A l'âge scolaire, ce dernier est plus fréquent, et on observe déjà la migraine, le rhume des foins, l'œdème de Quincke. Ces dernières formes augmentent sensiblement de fréquence à l'âge adulte et des eczémas, très différents de celui du nourrisson, apparaissent.

L'allergie, par conséquent, tout en étant une maladie de tous les âges, change d'aspect avec les différentes périodes de la vie. Parfois ce sont les mêmes individus qui passent par les diverses phases que nous avons indiquées, restant ainsi allergiques toute leur vie; après avoir été des eczémateux, ils deviennent des asthmatiques, puis des migraineux. Parfois aussi les premières manifestations d'un état allergique surviennent à un âge avancé sans que, auparavant, rien n'ait fait penser à une sensibilisation. Parfois, enfin, une allergie existant dès la naissance, ou survenue au cours de l'enfance, guérit entièrement, sans laisser de trace. Origine et évolution des allergies sont donc éminemment variables; elles diffèrent selon l'allergène en cause et selon les dispositions individuelles des sujets atteints. Nous verrons qu'une explication de la sensibilisation, applicable à tous les cas, est impossible à donner pour le moment.

Il était un temps où tout le monde était d'accord sur l'origine d'une allergie et où l'on admettait que pour l'allergie humaine tout se passe comme pour l'anaphylaxie expérimentale. Un premier contact, unique ou répété, avec l'allergène déterminerait la sensibilisation et celle-ci, après une période de latence ou d'incubation plus ou moins longue, se manifesterait à l'occasion d'un nouveau contact. Il est certain que les choses se passent quelquefois comme cela. C'est le cas, par exemple, pour la sensibilisation à la primevère que BR. BLOCH a pu provoquer, presque à coup sûr, chez n'importe quel individu.

La période de préparation est parfois singulièrement prolongée, comme dans le cas cité par WIDAL du marchand de moutons qui put vivre journallement au contact de ses bêtes pendant 35 ans sans être incommodé et qui, seulement après ce laps de temps, présenta des crises d'asthme provoquées par le suint de moutons, ou comme dans l'autre cas apporté par le même auteur, de cette femme qui, pendant de nombreuses années, put absorber de l'anti-pyrine sans ressentir aucun symptôme anormal et qui présenta les premiers accidents lorsqu'après s'être abstenue de ce médicament pendant cinq ans, elle en prit de nouveau un comprimé. En général, on a souvent observé qu'une sensibilisation se manifeste lorsqu'après une longue interruption le contact avec un allergène est repris.

Mais ce mode de sensibilisation n'explique pas tous les cas d'allergie. On connaissait de tout temps, des sujets chez lesquels il n'y avait eu ni contact sensibilisant, ni période d'incubation. On parlait alors d'idiosyncrasie. En réalité, cette distinction entre anaphylaxie et idiosyncrasie est tout à fait arbitraire et ne correspond pas aux faits cliniques, car les symptômes des deux états sont identiques et ne permettent aucune différenciation.

En particulier, chez l'enfant, l'allergie apparaît le plus souvent sous l'aspect d'une sensibilisation d'emblée. Le nourrisson au sein ou au lait de vache, qui n'a jamais absorbé d'œuf ou de farine de froment, peut présenter des accidents dès le premier contact avec ces allergènes. On a pensé que la sensibilisation avait dû se faire *in utero*. Cette hypothèse a surtout été défendue en Amérique (RATNER). Elle est basée sur le fait que des protéines

alimentaires non dédoublées passent régulièrement dans la circulation chez presque tout individu et que, par conséquent, la possibilité existe que le fœtus soit mis en contact avec les allergènes contenus dans la nourriture de la mère. La sensibilisation in utero a, du reste, pu être reproduite expérimentalement chez le cobaye. Il est donc probable qu'elle joue également un rôle en pathologie humaine, mais elle ne semble pas être la cause principale de l'allergie du nourrisson.

Celle-ci nous apparaît le plus souvent comme une propriété héréditaire, transmise par les cellules germinatives d'après les lois mendéliennes. En effet, les cas sont fréquents où le père ou la mère ont présenté dans leur enfance la même allergie que leurs enfants; ou bien, celle-ci se retrouve chez des ascendants plus éloignés ou chez des collatéraux, ainsi que l'attestent quelques arbres généalogiques qui ont pu être reconstitués. Cette hérédité spécifique est surtout démontrée pour les trophallergies du nourrisson.

Une autre forme d'hérédité qui, certainement, joue également un rôle important dans l'origine de certaines allergies, est l'hérédité de terrain, c'est-à-dire la transmission non pas d'une sensibilité déterminée, mais d'une disposition à se sensibiliser lors d'un contact avec un allergène quelconque. On sait que tout individu n'est pas apte à devenir allergique. Les cas sont très rares où, comme dans l'expérience de BR. BLOCH avec la primine, la sensibilisation réussit presque à coup sûr chez n'importe quel individu. Généralement parmi des hommes exposés aux mêmes contacts avec des allergènes, la sensibilisation ne se produit que dans une faible proportion. On a nettement l'impression que pour qu'une allergie puisse se développer une disposition générale est nécessaire. Or, cette disposition est souvent familiale. Ne rencontre-t-on pas dans certaines familles des asthmatiques, des migraineux, des eczémateux, des urticariens en grand nombre? Leurs maux peuvent être déclenchés par des allergènes divers, mais ce qui leur est commun, c'est le terrain propice à une sensibilisation.

Certains organismes ont une telle tendance à se sensibiliser que des examens répétés au cours des années donnent régulière-

ment une augmentation du nombre des réactions positives. L'allergie, de monovalente, est devenue polyvalente. La sursensibilité initiale peut même avoir disparu et fait place à une série de nouvelles sursensibilités.

Cette disposition à l'allergie n'est pas forcément toujours d'origine héréditaire; il semble qu'elle puisse se développer à la faveur d'états pathologiques divers. C'est ainsi que les sensibilisations respiratoires surviennent parfois chez des sujets porteurs de végétations adénoïdes, de sinusites chroniques ou de polypes du nez. Les allergies alimentaires paraissent être favorisées par des insuffisances hépatiques ou digestives, par de la constipation ou de la diarrhée, par des infections intestinales. Enfin, le système nerveux et les glandes endocrines jouent un rôle certain, mais encore mal connu dans la genèse des allergies. Ainsi on sait que les asthmatiques, les eczémateux, les urticariens, etc., sont, pour la plupart, des hypervagotoniques. Des troubles endocriniens sont fréquemment rencontrés chez eux. On a notamment insisté sur le rôle de la thyroïde et des glandes génitales; de l'hypotension et de l'hypoglycémie ont été signalées, qui seraient en rapport avec une insuffisance surrénale.

### § VIII. Traitement des maladies allergiques.

Nous présenterons ici seulement des vues générales sur la thérapeutique à employer contre les maladies allergiques, car nous ne pouvons exposer en détail le traitement de chacune des manifestations.

L'objectif est, précisément, de faire disparaître complètement ou définitivement la sursensibilité, de ramener l'organisme infantile à un état normal, dans lequel, au contact des substances diverses, ne se produisent aucunes perturbations cellulaires ou tissulaires. Mais à l'heure actuelle, aucune méthode ne permet d'atteindre ce but. On est seulement parvenu à prévenir les accidents aigus et à obtenir une accoutumance aux allergènes.

Du point de vue thérapeutique, il convient d'examiner séparément les manifestations aiguës et particulièrement le choc, d'autre part, les médications diverses permettant de modifier le terrain.

I. *La thérapeutique du choc.* Dans le cadre de l'allergie non infectieuse, le choc occupe une place importante. Apparent ou caché, il participe à nombre de manifestations cliniques. On le constate principalement comme syndrome initial dans la maladie sérique ou dans l'intoxication hydatique. Quelle que soit son origine, ses caractères principaux sont la soudaineté et l'intensité. Il est donc nécessaire d'employer une thérapeutique à effet rapide. C'est précisément pour cette raison que l'on a forgé les mots de *skepto* et de *tachy-phylaxie*. Nombreux sont les moyens destinés à combattre les effets de choc. Le principal est représenté par l'adrénaline qui, parmi ses propriétés diverses, possède un pouvoir vaso-constricteur et tonique. Devant une manifestation aiguë de choc, il faut pratiquer des injections sous-cutanées ou intra-veineuses, parfois même intra-cardiaques de ce produit. L'administration par voie gastrique est beaucoup moins efficace. Dans certains cas, la gravité des symptômes oblige à employer les moyens banals d'excitation du cœur: injections diverses d'éther, de caféine, etc. de même qu'inhalation d'oxygène ou respiration artificielle.

Il est surtout important d'éviter le choc par des mesures de prudence. La prévention des accidents sériques est actuellement assurée beaucoup mieux qu'autrefois par la pratique des injections poussées lentement dans une veine pour éviter la perturbation brusque du complexe sanguin. La méthode, imaginée par BES-REDKA, des inoculations répétées par petites doses, à un quart d'heure d'intervalle, est un excellent moyen de prévenir le développement des accidents sériques immédiats et particulièrement du choc.

II. *La thérapeutique du terrain allergique.* C'est la partie la plus importante. La tâche du clinicien est d'instituer d'une façon permanente, en dehors des manifestations aiguës paroxysmiques, une médication s'appuyant sur des éléments divers, mais tendant à ce but: le retour de l'organisme à un état cellulaire et humoral comportant une absence de sursensibilité. Pour y parvenir, multiples sont les moyens. Il est nécessaire de les grouper dans des chapitres distincts. Ils diffèrent suivant qu'on écarte du sujet l'allergène ou que l'on cherche à obtenir une désensibilisation, spécifique ou non spécifique, de l'organisme.

1) *Elimination ou transformation de l'allergène.* En adoptant cette mesure, on fait une thérapeutique étiologique, mais non pathogénique. C'est ainsi que, dans les cas d'allergie digestive, on écarte du régime alimentaire une ou des substances nocives. Il en est de même dans l'eczéma, dans l'urticaire, dans l'asthme. L'École américaine a poussé très loin les investigations et utilise beaucoup les tests biologiques, particulièrement cutanés, pour préciser la nature du ou des produits nocifs.

Dans ce même groupe, il faut ranger les mesures diverses qui sont destinées à supprimer le contact des pneumallergènes avec la conjonctive ou avec les voies respiratoires. Le rhume des foins, l'asthme bronchique commun sont actuellement traités en soustrayant les sujets aux émanations contenues dans l'atmosphère. De ce point de vue, les séjours à une moyenne ou une haute altitude sont à recommander: car on n'y trouve pas les produits végétaux nocifs. Il faut également signaler la méthode imaginée par M. STORM VAN LEEUWEN, de faire vivre des asthmatiques dans une maison spéciale dépourvue d'allergènes. L'air respiré par eux est puisé au moyen d'une cheminée, à une grande hauteur dans l'atmosphère de Leyden. Pour intéressante qu'est cette tentative, l'usage courant en est bien difficile.

Mais à la méthode générale d'élimination des allergènes on peut objecter que, souvent, on ne peut pas découvrir, par des recherches diverses, quels ils sont. On lui reproche aussi de n'envisager que le côté étiologique du problème, c'est-à-dire que l'on ne modifie pas le terrain allergique. D'autre part, nombreux sont les exemples de sujets qui, désensibilisés vis-à-vis d'un allergène, se montrent ensuite intolérants vis-à-vis d'un autre agent.

On peut encore essayer de transformer l'état physico-chimique de la substance nocive. C'est ce qu'on réalise par la cuisson de certains aliments, l'œuf ou le lait, par exemple. Ces modifications dans la structure ou la composition chimique de la substance suffisent, dans certains cas, pour amener la disparition des manifestations allergiques.

2) *La désensibilisation non spécifique.* C'est elle qui groupe le plus grand nombre de méthodes ou de moyens thérapeutiques.

a) *La peptonothérapie.* La peptone est employée soit en in-



jections intra-veineuses ou intra-dermiques, soit plus communément, par le procédé dit «prépandial», c'est-à-dire que, une heure avant les repas, on essaye d'obtenir un choc léger, dissimulé, sans retentissement fâcheux, mais qui permet souvent une tolérance de la substance ingérée, auparavant nocive. C'est la méthode de peptonothérapie pré-prandiale imaginée et adaptée à la pratique par MM. PAGNIEZ et PASTEUR VALLERY-RADOT. Elle rend souvent de vrais services dans certaines manifestations d'allergie digestive.

b) *Les modificateurs du système nerveux.* Que la sensibilisation soit engendrée directement par le système nerveux, ou que son substratum soit représenté par les cellules ou les humeurs, il n'importe: l'élément nerveux joue un rôle dans les manifestations allergiques. C'est pourquoi on emploie l'adrénaline, que l'on retrouve à chaque instant dans la thérapeutique de ces maladies, et son homologue l'éphédrine, d'une action plus lente, mais plus sûre, l'atropine ou la belladone, la pilocarpine, ces substances agissant d'une façon générale sur l'appareil vago-sympathique. Leur usage en permanence amène une diminution lente de l'excitabilité nerveuse.

Il faut également citer les multiples médicaments à action phrénatrice: gardénal et ses homologues ou ses dérivés, de même que valériane, antipyrine. On les administre sous la forme de médicaments donnés, eux aussi, en permanence dans l'intervalle des manifestations aiguës, paroxystiques de l'allergie. A ce groupe appartient encore la médication par les rayons ultra-violets dont il est probable qu'ils agissent sur le système neuro-végétatif: de même encore les cures d'altitude souvent efficaces dans les eczémas et dans l'asthme. Les cautérisations sur les ramifications nerveuses ou sur les ganglions contenus dans la muqueuse nasale ont été également préconisées dans le rhume des foins. On est même allé plus loin: des interventions chirurgicales ont été pratiquées sur les ganglions de la chaîne sympathique cervicale. Mais cette méthode n'a pas encore pénétré en pédiatrie.

Au rang des médicaments susceptibles d'agir favorablement sur le substratum nerveux de la sursensibilité, il faut mentionner les préparations calciques administrées, sous des formes diverses, par voie gastrique ou par injections intra-veineuses.



c) *Les modificateurs des troubles endocriniens.* Ils permettent parfois d'obtenir des succès: médications ovarienne ou testiculaire dans certaines conjonctivites printanières survenant chez des enfants au voisinage de la puberté, quelques asthmes bronchiques ou encore certains eczémas du nourrisson lesquels sont améliorés par l'opothérapie thyroïdienne.

d) *La splénothérapie.* Sous la forme de lipoides spléniques elle peut rendre des services. Cette médication dérive de la conception que la rate et le système réticulo-endothélial participent au complexe de l'allergie. Pour qu'elle soit efficace, on doit donner de fortes doses d'extrait splénique.

e) *Les modificateurs de la «diathèse colloïdo-clasique».* Une autre méthode consiste à s'efforcer d'atténuer ou d'empêcher les effets de la colloïdoclasie ou, si l'on adopte les idées de M. AUGUSTE LUMIERE, de la floculation. La méthode vise à obtenir une stabilisation des colloïdes plasmatiques ou interstitiels pour éviter le trouble vasculo-sanguin. C'est un des éléments du problème de l'allergie que l'on aborde ainsi. On peut, dans une certaine mesure, atteindre ce résultat en utilisant des préparations telles que hyposulfite de soude ou hyposulfite de magnésium. L'autohémothérapie, l'hétérohémothérapie, les injections de lait de WEILL reposeraient également sur cette base physiologique. Les cures thermales doivent être signalées à cette place.

f) *La cure des foyers locaux.* Incontestablement, les allergies locales existent. En un territoire déterminé, restreint de l'organisme infantile, peut se créer un foyer de sensibilisation. Il devient un point d'appel pour l'allergie. Il faut donc supprimer ces «épines irritatives». Dans l'asthme bronchique de l'enfance, des améliorations peuvent être obtenues par l'enlèvement de végétations ou amygdales enflammées ou infectées. Il en est de même de troubles digestifs qui diminuent ou disparaissent par les soins dirigés contre des caries ou des pyorrhées dentaires.

g) Il est une autre médication assez voisine de la précédente, que l'on peut classer dans les moyens de désensibilisation. Certains auteurs, M. RAVAUT en particulier, soutiennent que des dermatoses, eczéma par exemple, cèdent rapidement à un *traitement antisiphilitique*. Pour eux, sans engendrer des lésions spéci-

fiquement caractérisées, le spirochète altère l'ensemble de l'organisme et produit un terrain sensibilisé. Par cette thérapeutique indirecte, on amène la guérison de la dermatose.

h) *Les vaccins microbiens.* Une autre méthode vise à modifier profondément le terrain: la vaccinotherapie. Elle a été essayée par divers auteurs, M. HAIBE (de Namur), M. DANYSZ ont employé la vaccination par voie sous-cutanée dans les déterminations respiratoires ou digestives ressortissant à l'allergie.

M. et Mme MONTLAUR ont fait usage, contre des dermatites eczématiformes supposées être dues à l'entérocoque, d'un vaccin à partir de ce microbe. Nous-mêmes avons employé avec succès un vaccin semblable dans l'eczéma commun des nourrissons. Beaucoup de manifestations d'hypersensibilité peuvent être traitées par ce procédé. La difficulté est de trouver un vaccin, spécifique ou non, susceptible de créer, sans choc dangereux, dans l'organisme une modification telle que la sensibilité diminue, puis disparaisse afin de permettre, dans des conditions normales, une tolérance complète à des causes antérieurement nocives pour cet organisme.

Tout récemment, P. WORINGER a rapporté de beaux succès obtenus par la vaccination au B.C.G. chez des nourrissons eczémateux.

### 3) *La désensibilisation spécifique.*

Dès les premières études sur l'allergie, la nécessité est apparue aux yeux des cliniciens d'obtenir une accoutumance à l'allergène artificiellement introduit dans l'organisme en partant de doses infinitésimales d'abord, de plus en plus grandes ensuite, en réalisant ainsi une sorte de «mithridatisation». La méthode a été employée dans le rhume des foins, dans l'asthme, dans l'eczéma, dans les intolérances digestives. Elle consiste essentiellement à obtenir que l'organisme s'habitue progressivement à un tropho-allergène, à un pneumallergène, à un médicament, etc. Pour y parvenir, on utilise diverses voies: pénétration par voie digestive ou par voie cutanée (épidermique et dermique) ou sous-cutanée. C'est ainsi qu'on peut réaliser une désensibilisation vis-à-vis de certains aliments ou de pneumallergènes. Les travaux de BESREDKA nous ont apporté, sur ces faits, des renseignements de haute valeur.

Le choix exact d'un mode de pénétration a une grande importance. L'épiderme est souvent utilisé: par exemple, pour les désensibilisations dans les allergies par émanations végétales. La voie intra-dermique, elle aussi, a été préconisée. Mais à la suite d'un emploi mal réglé, des accidents sont survenus, qui invitent à user d'une grande prudence.

Dans les cas favorables, les manifestations cliniques de l'allergie disparaissent pour un temps plus ou moins long à la suite de ces cures de désensibilisation spécifique, mais jamais on n'obtient une transformation complète du terrain allergique; les réactions cutanées restent généralement positives et les anticorps persistent dans le sang; leur taux s'élève même sensiblement, ainsi que l'a montré P. WORINGER.

\*

Comme conclusion de cet exposé thérapeutique, il faut reconnaître que le traitement idéal des allergies non infectieuses n'est pas découvert. Nous ne possédons pas, à l'heure actuelle, des méthodes permettant de rendre normal un sujet allergique. Les thérapeutiques préconisées ne font que prévenir les accidents, et encore, ne donnent habituellement des résultats que dans des cas déterminés; il n'y a pas de procédé applicable à tous les malades. Le praticien qui aura à traiter des enfants allergiques devra donc faire un choix judicieux parmi les diverses méthodes, en tenant compte chaque fois des manifestations cliniques, d'une part, de l'allergène en cause, d'autre part, et en s'inspirant de l'expérience de ceux qui, avant lui, ont traité des cas analogues. La thérapeutique des allergies non infectieuses est encore pleine d'empirisme, de tâtonnements et d'incertitudes.

#### § IX. Considérations générales.

L'exposé fait ci-dessus fournit les éléments d'une appréciation sur le rôle joué par les allergies non infectieuses dans la pathologie de l'enfance. Le moment est venu de fixer exactement son importance, autant que nos connaissances, actuellement, nous le permettent.

Les manifestations allergiques possèdent une physionomie particulière. Elles ont pour théâtre un grand nombre d'organes et de tissus. Les vaisseaux lymphatiques et sanguins y participent. Le système nerveux y joue un rôle considérable, qu'il doit à sa diffusion dans l'organisme humain et aux riches connexions de ses divers secteurs. L'appareil musculaire, surtout les fibres lisses des canaux tubulés, prennent une grande part à ces manifestations: l'angiospasmus représente la base même de beaucoup d'entre elles. D'autres organes jouent également un rôle: parenchyme hépatique, système endocrinien, appareil réticulo-endothélial.

Le plus souvent, les manifestations ne s'accompagnent pas de lésions autonomes, persistantes. Dans certaines maladies allergiques, l'eczéma du nourrisson par exemple, on constate pendant plusieurs mois et même pendant plusieurs années, des modifications extérieures, avec des alternances de «fluxion» et de décongestion: et cependant aucune lésion définitive de la peau ne subsiste. Exception doit être faite pour certaines altérations permanentes des muqueuses qui, par exemple dans l'asthme, constituent des «épines irritatives». Les éléments anatomiques, entrant dans la composition de ces foyers, deviennent un point d'appel pour les déterminations cliniques de l'allergie.

Quoique bruyantes, ces manifestations paroxystiques ont en général une terminaison favorable. Rares sont les cas de mort. Il en existe cependant. Elles se produisent en général lors du choc, que celui-ci soit causé par une injection de sérum thérapeutique ou par la rupture d'un kyste hydatique ou encore par la pénétration dans les voies digestives, d'un allergène alimentaire. On doit rappeler aussi qu'au cours de l'eczéma, peuvent se produire ces morts inopinées dont le mécanisme n'est pas parfaitement élucidé.

Ainsi, par leur physionomie propre et grâce aux tests biologiques actuellement employés, permettant de les reconnaître, les maladies allergiques ont une physionomie bien tranchée. Doit-on cependant les considérer comme des affections nouvelles, comme des entités morbides inconnues jusqu'à ces dernières années? Il n'en est rien.

Depuis longtemps déjà, elles ont été décrites par les anciens auteurs avec une minutie et une exactitude que les études contemporaines n'ont point dépassées. On les a considérées comme appartenant au domaine si étendu des diathèses, puis de l'arthritisme ou neuro-arthritisme. Plusieurs d'entre elles ont été groupées sous la dénomination générique d'angioneuroses familiales, par quoi sont exprimées leurs dominantes cliniques et évolutives. Il y a cinquante ans, ces maladies occupaient dans la nosographie une place importante. CHARLES BOUCHARD les considérait comme dues à un ralentissement de la nutrition. Quelques-unes d'entre elles étaient comprises dans le cadre de l'idiosyncrasie, particulièrement celles qui traduisent une intolérance originelle à certains médicaments ou à quelques substances chimiques. D'autres, par exemple l'eczéma, l'asthme, les bronchites récidivantes, furent classées par CZERNY (1901) dans le cadre de ce qu'il a dénommé la «diathèse exsudative». Un peu plus tard, on a donné à bon nombre d'entre elles le nom de maladies anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Actuellement, on les désigne sous la terme plus compréhensif d'allergiques.

Ultérieurement, du vaste groupe de l'arthritisme ont été détachées certaines maladies telles que les lithiases biliaire et urinaire, le diabète, l'obésité que, plus légitimement, on considère comme dûs à des troubles du métabolisme. Ainsi ce domaine de l'arthritisme, envisagé dans l'enfance comme à l'âge adulte, a été démembré, rétréci. Il comprend également une grande partie de ces manifestations décrites dans les lignes qui précèdent. La physionomie de celles-ci n'a pas changé. C'est leur place exacte dans la nosographie qui, elle, a été modifiée.

Grâce à la découverte expérimentale faite par PORTIER et RICHET, grâce aux vues intuitives et spéculatives de PIRQUET, de grandes lumières ont été projetées sur les causes et la physiologie pathologique de ces syndromes ou de ces maladies. Actuellement on situe à leur véritable place un nombre important de maladies ou d'états que, dans l'enfance, on doit plutôt considérer comme «constitutionnels», dérivés de «tempéraments morbides». Sur cette base d'évaluation, il est apparu que beaucoup de ces manifestations doivent revenir à l'allergie, que, par conséquent,

le rôle de cette mutation encore énigmatique de l'organisme joue dans leur production un rôle de premier plan. Même avec une critique sévère, même en n'acceptant qu'avec réserve les critères demandés, on se convainc que le domaine de l'allergie est vaste. La conséquence pratique de cette délimitation a été précisément d'apporter à la thérapeutique des vues nouvelles, fécondes.

La place occupée dans la pathologie infantile par les maladies allergiques est considérable. Il n'est pour en être persuadé que de relire la liste, dressée dans cet exposé, des différentes manifestations par lesquelles cet état spécial s'extériorise. On ne trouve certaines d'entre elles que dans l'enfance, par exemple l'eczéma du premier âge, le strophulus, certaines variétés «majeures» de troubles digestifs. Chez l'adulte, beaucoup moins nombreuses et moins variées sont, par rapport à l'enfance, les manifestations cliniques diverses de l'allergie.

Pour expliquer cette prédominance, de nombreux facteurs peuvent être invoqués. C'est tout d'abord l'état variable du système nerveux, surtout neuro-végétatif, qui, dans l'enfance, subit une transformation progressive et se stabilise au cours des années depuis la naissance jusqu'à l'adolescence. Ce sont les glandes endocrines aussi dont la puissance fonctionnelle change avec les différentes périodes de l'enfance, atteignant son maximum à la période pubertaire. Ce sont également des changements dans la composition physico-chimique du sang qui, certainement, exercent une influence considérable sur la physiologie des tissus et des appareils.

D'une façon générale, l'organisme infantile est plus instable, plus labile, par conséquent plus accessible que celui de l'adulte aux causes de sensibilisation. Enfin, on doit accorder aux influences héréditaires une importance de premier ordre et cela, sans doute, explique dans une large mesure l'action de substances qui, nullement nocives pour des individus normaux, passent au rang d'allergènes grâce à la réceptivité première, originelle de certains sujets.

Cependant pour rester sur le terrain de l'objectivité, d'une part, nous croyons, qu'on ne doit pas, en pathologie infantile, amplifier outre mesure le cadre de l'allergie. Etats, manifestations

ou maladies ne doivent y rentrer que si un ensemble cohérent de preuves a été fourni et demeure à l'abri de toute erreur. D'autre part, notre sentiment est que, par le terme d'allergie, il faut désigner des manifestations que réunit un caractère commun: celui d'un changement existant ou survenant dans un organisme humain, sous une influence héréditaire ou acquise par rapport à un sujet normal. Mais de fait — et l'observation clinique conduit impérativement à cette conception — l'allergie n'est pas une dans ses attributs et dans ses manifestations.

Vraisemblablement, l'action des antigènes ou des groupes d'antigènes n'est nullement semblable. L'allergie, épiphénomène dans les maladies microbiennes ou parasitaires, n'est pas semblable à celle qui constitue le substratum essentiel de l'allergie non infectieuse. C'est cette conception qui nous a guidés dans l'élaboration et la rédaction de ce rapport.

Indiscutablement, dans le domaine de nos connaissances sur les allergies, des progrès sont encore nécessaires. Si, en effet, nous possédons des moyens d'établir par des tests biologiques d'une réelle valeur l'existence des allergies, si, d'importantes acquisitions ont été réalisées en ce qui concerne la physiologie pathologique des manifestations, d'autre part, l'obscurité persiste sur leur nature et sur leur substratum. C'est dans ce sens que doivent être dirigées avec persévérance et méthode les recherches de l'avenir, afin que la thérapeutique en bénéficie le plus largement possible. Mais nous sommes encore loin de la solution du problème.

#### Références bibliographiques.

Les publications concernant l'allergie sont innombrables. Nous ne citons que les travaux d'ensemble et quelques récents articles.

- ADELSBERGER, LUCIE, Melle. Überempfindlichkeitskrankheiten. Theoretischer Teil in Beihefte zur medizinischen Klinik. Jahrg. XXV. H. 7, 1920.  
— Zur Praxis der Allergie-Erkrankungen im Kindesalter. Kinderärztliche Praxis, 3. Jahrg. H. 3, 1932.
- ALEXANDER, H. L. Bronchial Asthma; its diagnosis and treatment. Lea et Febiger, éd. Philadelphia, 1928.
- ANAFILASSI. Lezioni tenute ai R. R. Istituti clinici di perfezionamento in Milano; pubblicato per cura dell'Istituto sieroterapico milanese. Vol. de 363, p. 1923. (Bibliographie importante.)



- BALYEAT, R. M. Hay-fever and asthma. Their cause, prevention and treatment. 2<sup>e</sup> édition, F. A. Davis, éd. Philadelphia, 1928.
- BESREDKA, A. Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation. Masson et Cie, éd. Paris, 1930.
- . De l'Immunité locale: bases expérimentales. Presse médicale, 8 août 1933.
- BLOCH, (Br.) Allergie, Anaphylaxie und Idiosynkrasie in der Dermatologie. Klin. Wochschr. T. VII. 1928, p. 1113—1118.
- BLOCH, (Br.) et PRIETO, J. A. G. A propos d'un cas d'idiosyncrasie à l'œuf. Recherches sur le rôle de l'allergie et de l'idiosyncrasie dans quelques dermatoses, l'eczéma en particulier. Annales de Dermatologie et de syphiligraphie. T. X, No. 5, mai 1929, p. 461.
- BLUMENTHAL, F. et JAFFE, K. Ekzem und Idiosynkrasie. Verl. S. Karger. Berlin, 1933. 188 p.
- BOGENDÖRFER, L., MÜLLER, E. F. etc. Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten. Sonderh. Grundfragen der Immunbiologie und Allergielehre. Verl. der ärztlichen Rundschau. O. Gmelin, éd. München, 1932.
- BRAY, G. W. Enuresis of allergic origin. Archives of diseases in childhood. Vol. VI, No. 36, August, 1931.
- . The Allergic Child. British Journal of Children's Diseases, January—March 1932, vol. XXIX, p. 1—12.
- . Non specific protein therapy. The Practitioner, May, 1933, vol. LXXX, p. 545—563.
- . The hereditary factor in asthma and other allergies. British Medical Journ. March, 1920.
- . The asthmatic Child. Archives of diseases in childhood, vol. V, No. 25, aug. 1930. (Bibliographie très importante, asthme de l'enfance.)
- . Recent advances in allergy. J. et A. Churchill, éd. London, 1931.
- BUSCHKE, A. Allergie als Ursache der Ekzeme. I vol. 47 p. chez Urban et Schwarzenberg. Berlin, 1932.
- COCA, A. F., WALZER, M. et THOMMEN, A. A. Asthma and hay-fever in theory and practice. Baillière, Tindall et Cox, éd. London, 1931, avec bibliographie très complète.
- DOERR, (R.) Allergische Phänomene, in *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* Bd. XXXIII, p. 650—812, 1929.
- CUNNINGHAM, A. R. The allergic and hypersensitive conditions. American Journal of diseases of children, sept. 1922, p. 247—268.
- DRAGO, A. L'anafilassi alimentare nel bambino. Vol. de 269 p. Luigi Morara, éd. Roma, 1924. (Bibliographie.)
- DUKE, W. W. Allergy, Asthma, Hay-fever, Urticaria and allied manifestations of reaction. 2<sup>e</sup> édition. C. V. Mosby co., éd. St-Louis, 1926.
- FRUGONI, C. et ANCONA, G. L'astma bronchiale. In Biblioteca di cultura medica. Vol. de 226 p. Torino, 1927. (Bibliographie très détaillée.)



- FRUGONI, C. et MELLI, G. Malattie allergiche, in «medicina interna». Manuale pratico per medici e studenti. Torino, 1932. (Bibliographie.)
- FRUGONI, C. Problemi di ipersensibilità in patologia umana. Atti della Società italiana per il progresso delle scienze. XXI. Riunione Roma, ottobre, 1932.
- FUNCK, C. Nutritive Allergie in der Pathogenese innerer Erkrankungen als Nährschaden Erwachsener. Verl. S. Karger. Berlin, 1930.
- GLANZMANN, E. Über Diagnose und Therapie der hämorrhagischen Diathesen. Kinderärztl. Praxis. I. Jahrg. H. 2, 1930.
- GRIMM, (V.) Das Asthma. G. Fischer, éd. Jena, 1925.
- GUTMANN, M. J. Die Pollenallergie, Heuschnupfen, Heufieber, Heuasthma. Verl. O. Gmelin. München, 1929.
- GYÖRGY, P., MORO, E. und WITEBSKY, E. Weitere Beobachtungen über trophallergische Hautempfindlichkeit im frühen Kindesalter. Klin. Wochenschr. 2. August, 1930.
- . Eiklarempfindlichkeit bei Eczema infantum. Klin. Wochenschr. 31. Mai, 1930.
- . Milchantikörper im Serum von Säuglingen. Klin. Wochenschr. 2. Mai, 1931.
- . MORO, E. und WITEBSKY, E. Weitere Erfahrungen über Trophallergie beim Eczema infantum. Klin. Wochenschr. 9. Juli, 1932.
- HOFBAUER, L. Asthma. Verl. J. Springer. Wien, 1928.
- JAUSION, H. et PAGÈS, FR. Les maladies de lumière et leur traitement. I vol. de 204 p. (Bibliographie importante.) Ed. Masson, Paris, 1933.
- JIMENEZ, DIAZ L. El asma y otras enfermedades alérgicas. I vol. de 945 p. Ed. Espasa. Madrid, 1932. Bibliographie très imp.
- JOLTRAIN, E. Les urticaires. I vol. de 417 p. chez Doin, Paris, 1930.
- KÄMMERER, H. Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhkl., t. XXXII, 1927, p. 373—424.
- . Allergische Diathese in Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten. Bd. VII, H. 4—6, 1932.
- . Allergische Diathese und allergische Erkrankungen (Idiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.). J. F. Bergmann, éd. München, 1926.
- LAGRANGE, H. et DELTHIL, S. Les conjonctivites de nature anaphylactique. I vol. de 65 p. chez Doin, Paris, 1932.
- LAROCHE, G., RICHT, CH., fils, et SAINT-GIRONS. L'anaphylaxie alimentaire in Actualités médicales. I vol. de 95 p. chez l'éd. Baillière, Paris, 1919.
- LAVERGNE, V. DE. Allergie et anergie en clinique. I vol. de 312 p. chez Doin, Paris 1931.
- LESNE, E. Anaphylaxie alimentaire. Analyse de ses travaux sur l'anaphy-

- laxie alimentaire p. 31—36, in Titres de travaux scientifiques, chez l'éd. Masson, Paris, 1929.
- LUMIERE, (AUGUSTE.) Anaphylaxie. I vol. de 156 p. chez Doin, Paris, 1932.
- MACCIOTTA. Studio sul favismo nei bambini. Rivista di Clinica pediatrica, t. XXIV, N° 11, 1926. (Bibliographie.)
- MATZINGER, W. Über die Askaridenallergie bei Säuglingen und die Spezifität der Askaridenreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 60, H. 516, 1929.
- MAYERHOFER, E. Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929. Ergebn. der inn. Medizin und Kinderhik. Bd. 36, 1929, p. 241—272.
- MORENAS, L. L'anaphylaxie dans l'helminthiasse intestinale. Étude expérimentale, faits cliniques, Conceptions pathogéniques. Arch. des maladies de l'appareil digestif, t. XVI, p. 9 nov. 1926.
- MORO, E. Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Klinik und Pathogenese. Verl. J. Springer. Berlin, 1932.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et HEIMANN, V., Melle. Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées, Anaphylaxie, Idiosyncrasie. I vol. de 146 p. chez Masson, Paris, 1930.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et ROUQUES, LUCIEN. Les phénomènes de choc dans l'urticaire. Étude clinique et thérapeutique. I vol. de 231 p. chez l'éd. Masson, Paris 1930.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et CLAUDE, FR. L'asthme bronchique. La Pratique médicale illustrée. G. Doin et Cie, éd. Paris. 1932.
- PÉHU, M. L'Anti-anaphylaxie. Rapport au XV<sup>e</sup> Congrès de médecine de l'association des médecins de langue française. Strasbourg 3—5 oct. 1921.
- PÉHU, M. et BERTOYE, P. Sur l'anaphylaxie lactée. Le Lait, N° 7 et 8, 1921.
- PÉHU, M. et SIMITCH, Melle A. L'urticaire commune de la première enfance. Le Nourrisson, Janv. et Mars 1925.
- PÉHU, M. Symptômes, évolution et diagnostic de l'asthme bronchique infantile. Congrès international de l'Asthme. 4—5 juin 1932. Vol. de 558 p. chez l'éd. Masson, Paris, 1932.
- PESCI, E. Forme anafilattiche. Vol. de 455 p. publié par l'Istituto sieroterapico milanese 1932.
- PESCHLIN, M. M. Asthma in children. I. Etiology. Amer. Journ. Dis. Child. T. XXXI, 1926, p. 763—814.
- PIRQUET, C. VON. Allergie. I vol. de 96 p. chez l'éd. Springer, Berlin 1910.
- PIRQUET, C. VON und SCHICK, B. Die Serumkrankheit. I vol. de 144 p. chez l'éd. Fr. Deuticke, Leipzig und Wien 1905.
- PIRQUET, C. VON. Klinische Studien über Vakzination und vakzinal Allergie. I vol. de 194 p. chez l'éd. Fr. Deuticke, Leipzig und Wien, 1907.
- Praktikum der allergischen Krankheiten.* I. Das Heufieber oder die Pollenallergie v. K. HANSEN. II. Allergische Hautkrankheiten v. G. A. ROST. III. Al-

- lergisches Asthma, v. H. DEKKER. I vol. de 141 p. Montana Verl. 1930.
- RACKEMANN, F. M. Clinical Allergy, particularly Asthma and Hay-fever mechanism and treatment. The Mac Millan Co. New-York, 1931.
- RATNER, B. A possible causal factor of food allergy in certain infants. Amer. Journ. Diseases of Children. T. XXXVI, 1928, p. 277—288.
- . Diagnosis and management of the allergic child. Journ. Amer. Med. Ass. T. XCIV. 1931, p. 571—575.
- RAVAUT, P. La sensibilisation et la désensibilisation dans les affections cutanées. II<sup>e</sup> Congrès de dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Strasbourg, 25, 26, 27 juillet 1923.
- RICHET, CH. L'anaphylaxie. I vol. de 328 p. chez l'éd. Alcan, Paris, 1930. (Bibliographie très étendue.)
- RICHET, CH., fils. Les régimes d'élimination en anaphylaxie alimentaire. Paris Médical. 22.VI. 1929.
- ROST, G. A. and MARCHIONINI, A. Asthma-Ekzem, Asthma-Prurigo und Neuro-Dermatitis als allergische Hautkrankheiten, chez C. Kabitzsch, Leipzig, 1932.
- ROWE, A. H. Food Allergy. Its manifestations, diagnosis and treatment. Baillière, Tindall et Cox. London, 1931.
- . Allergie Migraine. Journ. Amer. Med. Ass. T. IC, 1932, p. 192—195.
- SCHLOSS, O. M. Allergy in infants and children. Amer. Journ. Dis. Childr. T. XIX, 1920, p. 433—454.
- SMYTH, F. S., BAIN, K. M. et STALLINGS, M. Infantile eczema. A study based on one hundred and sixty cases. Journ. Amer. Med. Ass. T. XCVII, 1931, p. 1291—1294.
- SMYTH, F. S. et BAIN, K. Studies in passive transfer. Journ. of Allergy. T. II, 1931, No., p. 181—185.
- SPILLMANN, L. Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. II<sup>e</sup> Congrès de dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Strasbourg, 25, 26, 27 juillet 1923.
- STORM VAN LEEUWEN, W. Allergische Krankheiten, übersetzt v. Professor F. VERZAR. I vol. de 166 p. chez Springer, Berlin, 1928.
- TACHAU, P. Über Ekzeme und ekzemartige Erkrankungen im Säuglingsalter. Der praktische Arzt. H. 7, 1927.
- . Ekzeme im Säuglingsalter. Deutsche medizinische Wochenschrift. Nr 11, 1932.
- . Die moderne Auffassung der Kinderekzeme. Kinderärztliche Praxis. V. Jahrg. H. 6, 1931.
- TALBOT, F. B. Idiosyncrasy to cow's milk; its relation to anaphylaxis. Boston, Medical and surgical Journal. Vol. CLCCV, No. 12, p. 409—410. 21 sept. 1916.
- TEZNER, O. Überempfindlichkeitskrankheiten (Klinischer Teil). Beihefte zur medizinischen Klinik. Jahrg. XXV, H. 5, 1929.

- TRAMBUSTI, B. La pellagra nella infanzia. *Rivista di Clinica pediatrica*. T. XXV, N° 11, 1927.
- TZANCK, A. Immunité, Intolérance, Biophylaxie. Masson et Cie, éd. Paris, 1932.
- UEFFENHEIMER, A. Die Bedeutung der Allergieforschung für den Kinderarzt. *Kinderärztliche Praxis*, Dezember 1931, p. 545—561.
- URBACH, E. Hautkrankheiten und Ernährung, mit Berücksichtigung der Dermatosen des Kindesalters. I vol. de 260 p. Verl. Wilhelm Mandrich, Vienne, 1932.
- . Zur Pathogenese der cutanen Idiosynkrasien. *Archiv f. Dermatologie und Syphilis*. Bd. 148, H. 1. 12 décembre 1924.
- URBACH, E. und FASAL, P. Alimentär-idiosynkrasisch bedingte Ekzeme. Ihre Diagnose, Pathogenese, passive Übertragung und Therapie. *Archiv f. Dermatologie und Syphilis*. Bd. 164, H. 1, 1931, p. 133—166.
- VAUGHAN, W. T. Allergy and applied Immunology. The C. V. Mosby Co., éd. Saint-Louis, 1931, 359 p.
- WIDAL, F. L'œuvre de WIDAL concernant l'anaphylaxie est presque tout entier contenu dans le volume récemment édité: Œuvre scientifique. Fernand WIDAL I vol. de 747 p. chez Masson, Paris, 1932. Sur l'anaphylaxie, p. 526—726.
- WOLFF, E. Diagnose und Behandlung allergischer Krankheitszustände im Kindesalter in den Vereinigten Staaten. *Kinderärztliche Praxis*. T. III, 1932, f. 8, p. 370—378.
- WORINGER, P. L'allergie au blanc d'œuf chez le nourrisson. *La Presse Médicale*. 10 septembre 1932, p. 1383—1386.
- . Trois formes d'allergie ovalbuminique chez le nourrisson. *Le Nourrisson*. T. XX, 1932, p. 325—340.
- . Recherches sur l'allergie ovalbuminique du nourrisson. *Revue française de Pédiatrie*. T. VIII, 1932, p. 649—674.
- . Der Eiklar-Antikörpergehalt des Blutes ekzematöser Säuglinge. *Zeitschr. f. Kinderhkl.* T. LII, 1932, p. 586—593.
- . Méthode de dosage de l'anticorps ovalbuminique dans le sang des sujets allergiques au blanc d'œuf. *Annales de l'Institut Pasteur*. T. L., 1933, p. 270—281.
- . L'eczéma des fleurs chez les enfants. *Revue française de Pédiatrie*. T. IX, 1933, p. 93—100.
- . Essai de traitement de l'eczéma du nourrisson par le B. C. G. *Bull. Soc. Péd. Paris*. Séance du 20 juin 1933, p. 273—279.

*Speakers invited to take part in discussion.*

Dr. **W. R. F. COLLIS**, Dublin.

Mr. President, ladies and gentlemen, I should like to congratulate the openers of this discussion on their very able presentation of a difficult subject. Dr. PÉHU and WORINGER have given us a most eloquent review of non-bacterial allergy; Professor HAMBURGER, who comes from Vienna—the birth place of the subject—has given us the orthodox views of his famous school; he believes allergy and immunity to be inter-dependent and both part of the body's defence mechanism against disease. Professor RICH, on the other hand, questions this orthodox view and presents certain experimental evidence to shew that immunity and allergy are not inter-dependent. He believes that allergy is not part of the defence mechanism at all, but altogether a separate process from immunity and in itself entirely harmful to the patient. Even allowing for the fact that Professor HAMBURGER and Professor RICH have somewhat different definitions of allergy there is here a very fundamental and important cleavage of opinion, which needs very careful study.

In the short time allotted to me I wish also to put before you a somewhat revolutionary conception.

For many years a controversy has raged over the etiology of erythema nodosum, the English school believing that it was connected with rheumatic fever, the continental schools, that it was part of the syndrome of tuberculous infection, while certain individuals, such as LENDON of Melbourne and SYMES of Bristol, held that it was caused by an unknown specific virus.

Recently I was able to shew that both the former schools were partially right; in fact that the disease syndrome of erythema nodosum may occur in association with either tuberculous or streptococcic allergy.

In *Table 1* is given the result of a detailed investigation on eight cases of Erythema Nodosum. If the table is examined it will be seen that the cases fall into two groups, the first five and the last three.

Table 1.

Case no.	Sex	Age Years	Mantoux	Hæm. strept. endotoxin	X-Ray of chest	Guinea-pig inoculation	Family history of tuberculosis	No. of attack of Erythema Nodosum	Throat infec- tion preceding attack	Joint pains	Type
1	F	3½	+	0	Gross hilar shadows	+	Mother phthisis	1st.	Nil	Nil	Tuber- culous
2	F	5½	+	0	Gross hilar shadows	+	Mother phthisis	1st.	Nil	Nil	Tuber- culous
3	F	5½	+	0	Definite hilar shadows	Nil	Mother phthisis	1st.	Nil	Nil	Tuber- culous
4	F	1¾	+	0	Suggestive enlargement	Nil	Mother phthisis	1st.	Nil	Nil	Tuber- culous
5	F	7	+	0	Lung con- solidation	+	Aunt phthisis	1st.	Nil	Nil	Tuber- culous
6	F	9	0	+	Normal	Nil	Nil	5th.	Pre- sent	Se- vere	Strepto- coccal
7	F	9	0	+	Normal	Nil	Nil	2nd.	Pre- sent	Pre- sent	Strepto- coccal
8	F	8	0	+	Normal	—	Nil	1st.	Pre- sent	Se- vere	Strepto- coccal

Reprinted from Quar. Jour. Med. New Series I. I. Jan 1932.

All the cases in the first group were strongly positive to the tuberculin intracutaneous test; negative to the streptococcal intra-cutaneous test; showed definite signs of pulmonary involvement as seen by X-Ray; in three out of the five tubercle bacilli were found by the gastric lavage method as described by MEUNIER and ARMAND-DELILLE; there was a definite history of a family tuberculous contact; all were suffering from their first attack of the disease and none had either a preceding sore throat or accompanying polyarthritis.

The second group of three cases present a very different picture; all were negative to tuberculin and positive to haemolytic streptococcal extract; none showed active signs in the chest on X-Ray, nor were tubercle bacilli found in the gastric lavage and there was no history of contact; the patients were suffering from their fifth, second and first attacks of the disease, the attack was preceded by tonsillitis and accompanied by polyarthritis in each case.

These observations have been followed up by a large number of other investigations by the present author and other independent observers and I believe that we are now able to state with some degree of certainty that the phenomena observed above are the true explanation of the aetiology of Erythema Nodosum.

Table 2 represents the percentages of the different types worked out on the above hypothesis with the same methods.

Table 2. *Incidence of Erythema Nodosum Types.*

	London		Dublin	
	Number	Percent- age	Number	Percent- age
Tuberculous . . . . .	27	71 %	10	90.9 %
Streptococcal . . . . .	7	18.4 %	1	9.1 %
Indefinite . . . . .	4	10.6 %	—	—

In London 71 % were definitely of the tuberculous type, 18.4 % streptococcal and 10.6 % uncertain. In the latter group are contained two cases, one caused by the meningococcus and the other probably by one of the coli group of organisms, while in Dublin over 90 % were tuberculous. I cannot claim that these figures will agree altogether with those of other investigators as it is probable that my streptococcal percentage in London is somewhat artificially high due to the fact that while there I was working on streptococcal infections and consequently my cases tended to be a selected group.

It is clear therefore that although the conception of the causation of Erythema Nodosum is of the greatest importance from the scientific and immunological points of view this fact should not blind us clinically to the fact that the majority of cases are of tuberculous origin. Indeed I believe it is our duty as physicians to assume all cases of Erythema Nodosum to be tuberculous till proved to the contrary.

In conclusion I submit that in erythema nodosum we have a type of hyper-reactive tissue response which may be brought about by more than one bacterial allergen.

This fact supports broadly Dr. RICH's point of view. At least allergy such as this can hardly be described as a beneficial or protective process. It appears to me an over-reaction on the part of the body of a harmful nature. In fact, Sir, I am inclined to agree with Professor OKELL, who once suggested to me that bacterial allergy is possibly an imperfect reaction occurring in the evolution of immunity, which is taking place rather too rapidly in the modern urbanised world for immediate correct adjustment.

Dr. H. ERNBERG, Stockholm.

Ladies and Gentlemen!

Allergic phenomena, as we know, play an important part in tuberculosis.

It is my intention now to say a few words about a syndrome which I am certain must be regarded as due to a tuberculous allergy, namely erythema nodosum.

Although this conception of the nature of at least a majority of the cases of this disease is now beginning to be generally accepted by pediatricians, this remarkable syndrome is of such importance both practically and theoretically that I feel that a few remarks about it in this discussion are justifiable.

On the basis of the research of several years, I advanced in 1919 the theory that erythema nodosum is an anaphylactic, or better, an allergic syndrome caused by tuberculosis.

POLLAK had, as we know, demonstrated that most cases of erythema nodosum in childhood react positively to tuberculin.

On the other hand, all attempts to find tubercle bacilli in the infiltrates have failed. This fact, together with the occasional epidemic character of the disease and the circumstance that some cases give a negative reaction to tuberculin has aroused much opposition to the theory of a tuberculous etiology.

In my careful clinical study of a considerable number of cases, I was struck, among other things, by the fact that in many cases of erythema nodosum the fever curve was such that the erythema alone was not sufficient to account for the disease, nor



was it the essential feature. Certain slight and apparently insignificant clinical symptoms of the lungs induced me to proceed to systematic X-ray examination of the lungs and the hilus region.

These examinations revealed unmistakably tuberculous changes in the majority of cases. In other, rarer cases, I found tuberculous foci in other positions. The discovery of an undoubted tuberculous focus threw quite a new light on the problem of erythema nodosum.

But what could be the reason why we found no tubercle bacilli in the characteristic skin infiltrates? And why did tuberculin injections in some of these patients elicit fresh erythema nodosum infiltrates, but not reactivation of the old ones?

The disease must in most cases be due to tuberculosis, but the infiltrates are not to be regarded as equivalent to a tuberculous focus.

To explain this, I suggested that erythema nodosum is a symptom-complex which at least generally is due to tuberculosis, and has the character of an allergic reaction, whereby the above-mentioned contradiction becomes only an apparent one.

Further, I was able to demonstrate that erythema nodosum appears as a rule at a very early stage of tuberculosis.

This interpretation of mine has gradually been more generally accepted and confirmed, and in addition, a number of investigations have further enlarged our knowledge of the disease.

My compatriot Dr. WALLGREN has ascertained more accurately just when erythema nodosum appears in most, though by no means in all cases, namely at the time the ante-allergic period is merging into the allergic one. Another excellent illustration of the fact that erythema nodosum frequently appears at the beginning of the allergic stage is given by the investigations on probation nurses made by two other Scandinavian investigators, HEIMBECK of Oslo and TÖRNELL of Stockholm. Here, careful tuberculin tests as well as X-ray examinations could be made both before and during the eruption of erythema nodosum.

The fact that erythema nodosum sometimes develops in close connection with an acute disease such as measles is probably

due to variations in the allergic condition of the body which favour an eruption of erythema nodosum.

Dr. WALLGREN described a so-called epidemic of erythema nodosum in a class of pupils in which the source of infection was a schoolmistress with open pulmonary tuberculosis. I and others with me have made similar observations. The familiar experience that cases of erythema nodosum may accumulate in a family, an institution or a small district is thus perfectly reconcilable with the conception of the disease as an allergic tuberculous syndrome.

However, there are also, as we know, cases of erythema nodosum which react negatively to tuberculin. Dr. COLLIS has as we have heard in a very interesting manner endeavoured to explain such cases.

It is possible that there are cases of erythema nodosum in which the pathogenesis is not tuberculosis. For my part, I must say that I am not convinced that negative tuberculin reactions during or after an eruption of erythema nodosum must unconditionally be regarded as excluding the possibility of a tuberculous origin. I am inclined to leave this question open for the present.

I have called erythema nodosum an autogenous tuberculin reaction of the body. In that case, it must be a tuberculin reaction of much greater strength and intensity than those we obtain by an injection of tuberculin. In the treatment of a tuberculous patient with rising doses of tuberculin, there is in some cases a desensitisation to tuberculin. It is possible that in some cases, erythema nodosum has a similar effect. Independently of each H. KOCH and I advanced this possibility in the cases reacting negatively to tuberculin. My time is too limited to permit me to go into this more closely.

With these remarks, I have wished to recall briefly that the interpretation of erythema nodosum — at least in most cases — as an allergic symptom-complex of a tuberculous character is of both practical and theoretic importance, above all, of course, for the treatment of the patient, but also because not seldom a case of erythema nodosum will lead to the discovery of a source of tuberculous infection, frequently a previously unknown one.

Finally, erythema nodosum offers unusual opportunities to watch and study hilus and pulmonary tuberculosis, especially by means of the X-rays, at a very early stage of the disease.

Prof. v. GROER, Lwow-Lemberg, Poland.

It is a very interesting fact from the psychological point of view, that 27 years after the discovery and definition of *Allergy* by VON PIRQUET we really do need a discussion on the meaning of this capital conception and its relationship to Immunity. As a representative of VON PIRQUET's *School* I may be allowed to suggest some points which we think to be of vital importance in this matter. v. PIRQUET was a clinician — and his conception of *allergy* is a clinical one. According to its historical origin — *Immunity* is on the contrary a laboratory-conception. Hence the two directions in the further development of the mental processes, which lead to the modern ideas on *Allergy* and Immunity. The allergy of the immunologists is somehow different from the allergy of the clinician. The clinician must be aware of the fact, that allergy means a *complex* change in the behaviour of the organism towards the stimulus, which in this case we call *allergen*. *Not only the quality and the quantity of the response to the stimulating action of the allergen undergoes a change through allergy.* It should be obvious, that at the same time the *susceptibility* of the organism towards the stimulating or damaging ability of the allergen *must be changed*. When the organism comes into *the very first* contact with the allergen — especially if we have to deal with an allergen which is not primarily toxic — the susceptibility of the organism towards the allergen is very low. The affinity of the stimulus to the living substance is so weak, that the allergen does not stimulate the living substance to the extent of provoking a clinically noticeable response. This affinity *grows rapidly* with time. The living tissues, which have been primarily almost indifferent to the stimulus *acquire gradually different degrees of ability of being stimulated, thus being damaged by the allergen.* *This is the first factor that has to be taken into consideration in the conception of allergy.*

Now, the most elementary attribute of the living substance is to respond to the damage of stimulation. This faculty of the living substance we call Reactivity, and there is no doubt that together with the allergic change of the *susceptibility* to the damaging action of the allergen — *the organism undergoes* by means of allergy *a change in its reactivity*. *This is the second factor of Allergy*. We have thus to consider allergy as a result of at least two factors: 1. The change of *Susceptibility* towards the allergen and 2. the change of *Reactivity* of the stimulated organism. We have to be further plainly aware of the fact, that both these factors are again to be looked upon as very complex phenomena, which include many component parts. While we scarcely know anything about the mechanism of Susceptibility, we are comparatively much more instructed about the mechanism of Reactivity, as its components are at least partly accessible to direct clinical observation. Thus considered, allergy is a *dynamic conception*. This statement cannot be emphasized enough, as very many authors forget it over and over again. — Allergy does not mean a new acquired *static* property of the organism under the influence of an allergen. It means on the contrary a continually flowing course of development of both: — Susceptibility and Reactivity. What we are able to determine in allergy is only a cross-section of the always changing relationship between Susceptibility and Reactivity. For they cannot be observed in a definite state of rest, until allergy comes to its final result. If thus Dr. RICH maintains, that allergy has nothing to do with immunity, he probably means the allergic increase of susceptibility, and then he is right. But he will agree with me, I am sure, that active Immunity is a final and static result of the reactive work of the organism and thus must be closely connected with the allergic change of reactivity. According to this conception of allergy — the allergic process should always be followed up in a *system of ordinates*, which would enable us theoretically to locate the actual state of allergy depending on its characterizing parameters: Reactivity and Susceptibility. For only this method would permit us to estimate correctly the diagnosis and prognosis of an allergic disease.

For many years I have been trying to adapt this method of thinking to the most important allergic disease: — *tuberculosis*. First of all I worked out a theoretical scheme of tuberculosis as it can be determined by my conception of allergy in a system of ordinates.<sup>1</sup> This scheme, which easily includes all clinical possibilities of tuberculosis in a particularly clear way, gave us the basis for experimental investigations. In coöperation with my pupil Dr. A. CHWALIBOGOWSKI I have been further fortunate enough to find a method, which permits us to determine in each case of tuberculosis in children the approximative value of both Susceptibility and Reactivity and thus 1. to locate each case in our system of ordinates and 2. to follow up its allergic development in time. I can show you a chart (Demonstration) which includes over 100 such observations on over 60 cases of tuberculosis in children. With its help we have been able to check the results of our determination of Reactivity and Susceptibility with the actual results of the complete clinical investigation of our cases. This control has proved itself more satisfactory even than we expected and thus we hope to have found a method of great practical importance for the prognostic diagnosis of tuberculosis in childhood. We believe, that our method as well as the mathematical formula, which has been established by the distinguished mathematician Professor HUGO STEINHAUS of the University of Lwow with help of our conception of allergy and our experimental data, will prove useful in all allergic diseases. Full particulars of our method as well as our preliminary results will be published within the next months. In the meantime I should be glad to give any information to any who are interested in the method, as shortness of time does not allow me here to enter into details.

Prof. G. DE TONI, Bologna.

The honorable president of the Italian Pediatric Society, delegated me to represent Italy, in discussing the nature of allergy and the part that it plays in children's diseases.

<sup>1</sup> Bulletin of the Chicago Medical Society and the Chicago tuberculosis Society, March 1931, also Wiener Med. Wochenschr. No. 39, 1932.

The question is so obscure and complex that it needs a profound and long discussion; but since the rules of the Congress limit me to a few minutes, I will try to utilise them in the best possible way. First, I will attempt to limit the definition of allergy, bringing before you short accounts of the most important contributions that our Italian schools have made recently on this subject; lastly I will examine the paths which look most promising for future investigations.

What limit shall we assign to the Allergic concept? Shall we confine it to an anaphylactic equivalent and consider it purely a reaction between antigen and antibody, even though such is not demonstrable in any case? To me it seems that for us, who are in daily contact with infinite problems that the clinic imposes on us, such a definition is not suitable. What is most important is the sum of symptoms relating the skin, mucosae, blood vessels etc., which constitute as a whole the allergic syndrome, and that are always the same for a given species (COCA, KÄMMERER etc.). I believe consequently that PIRQUET's definition, opportunely completed by KÄMMERER, is that which best corresponds to our need, without compromising us from the biological-mechanism point of view: «Allergy is a specific congenital or acquired reaction towards substances of various nature, which are harmless to normal organisms (allergens); that reaction is recognisable by the presence of the complete, partial or even rudimentary allergic symptomatic complex.» Whenever this allergic symptom-complex repeats itself paroxysmally, more or less complete, we are justified in talking of «allergic disease», even if the presence of a sensitising allergen appears non-demonstrable and sometimes even unlikely.

If it is convenient to maintain the wide primitive significance of allergy given by PIRQUET, we do not believe there is any advantage including with it even immunity. On this point Biology and Clinic appear to agree; therefore we will not busy ourselves with immunity, save when it seems unavoidable from its inevitable points of contact with allergy.

With these necessary premises, let us briefly examine the

scientific achievement of Italian pediatricians in the last ten years in the field of allergy and the allergic diseases.

We will begin our review with the *allergic reaction to horse serum*, which was the first to be studied. My late teacher, CHARLES FRANCIONI, in a series of memorable researches carried out just after PIRQUET's and SCHICK's fundamental investigations, had demonstrated almost thirty years ago that during the serum disease the passive diphtheria immunity disappears and that the opsonic index and the hemolytic complement diminish, facts that help to explain the frequency and seriousness of relapses.

But proceeding from these already old researches, even in the past decade, serum disease has found ardent investigators amongst us from the clinical (COMBA, CATTERUCCIA, COCCHERI), and more particularly from the experimental point of view. I would mention the important researches carried out in our Bologna school, by BRUSA and later by LARINI. The first applied DALE's classical method, showing that in babies the lesser the quantity of serum used, the greater is the sensitisation. The appearance of precipitins has no connection whatever with anaphylactic sensitisation; the local reaction, after a new serum injection, is not due to the anaphylactic sensitisation, but to precipitins. Successive researches by BRUSA tend to confirm the view that the allergic reaction to serum might be congenital in some cases. This finds its analogy in a maternal allergic state, whereas the paternal seems to have no influence. Congenital allergy must not be attributed to the passage of anaphylactic antibodies from mother to foetus, but to a congenital cellular sensitisation to horse serum not passively transmissible to the guinea pig.

No less interesting are the researches made by LARINI, who determined systematically in babies suffering from diphtheria the amount of aminoacids in the serum; he found a very frequent and considerable increase corresponding to the stage of the disease, when the symptoms of serum disease appear. The fact that in many cases the increase precedes the appearance of symptoms corresponds to Francioni's observation of the appearance of precipitins in the blood sometime before the clinical manifestations.



We would cite also BENTIVOGLIO and GIAUME, who independently have shown, in accordance with previous reports, that horse serum can lose its toxic power, when in contact with U.V.-rays, although such serum is still able to sensitize the guinea-pig.

FOA's work confirmed the fact that in serum-sensitized subjects there is a rapid elimination of antibodies. GOLIN found also during the serum eruption diminution and even disappearance of the complement; he observed moreover a noticeable fragility of the capillary endothelium. This permits us to classify the aforesaid disease in the group of the 'endothelial syndromes', a name given by FRONTALI, who has shown the solidarity and the broad morbid participation existing in the anaphylactic manifestation between the endothelium of the vessels and that of the serous membranes. In many cases one must admit a particular congenital lability of the endothelium, so that one can very well speak, according to the above author, of »Endothelial diathesis», a concept wider than that of 'exudative diathesis', from which it should be distinguished.

I will recall finally the serious anaphylactic shock, resulting even in death, which AURICCHIO observed in little children, who previously had taken the horse serum only orally, and the researches of MOSCHINI on the rapidity of sedimentation in serum-disease.

Less numerous are the researches undertaken in our schools to clarify the complex question of *allergy of alimentary origin* (tropho-allergy); let us recall that of PAGANI-CESA on maternal milk allergy and cow milk allergy, and a clear demonstration of MAGGIORE, where is confirmed, in regard to a case of sensitisation towards egg, the importance of the exudative and lymphatic diathesis. In our Clinic there has been undertaken by CARAFFA a series of extensive researches on allergy to egg albumin in the suckling; these researches are still being carried on and their results will be made known later.

On *tuberculin allergy* we possess a large group of interesting contributions, from our Pediatric Schools, we must limit ourselves to barely mentioning them. In our Clinic, we have specially studied the relations between tuberculinic Allergy and miliary



and meningeal tuberculosis (GELMI), with acute articular rheumatism and erythema nodosum (MAGNI), with whooping cough (CARAFFA) with Jennerian vaccination (PINCHERLE e FINI) and with the antituberculous vaccination with the B.C.G. (MALLOSSI e MINGHINI). Let us mention then the researches on tuberculinic Allergy in pertussis (GALLI), chicken pox (COZZOLINO), hereditary lues (MENSI, NIGRO, ARTOM e FORNARA), Jennerian vaccination (RICCIARDI, GAFÀ), and vaccination against tuberculosis (GIORDANO e BORSARELLI, SALVIOLI).

We have then various experimental studies on the influence exerted on allergy by use of eggs (ROSTAN), vitamins (GALLI), Ultra Violet Rays and high mountain climate (MUGGIA, MORABITO, STORCHI), by the blood vessels of the skin (CIMMINO). The relations between the tuberculin cutireaction and the other aspecific cutireactions, principally that of horse serum, have been the object of research on the part of NASSO, ZAMORANI, PORTA, who have confirmed the full independence and specificity of Pirquet's reaction. On the other hand, using Dale's method, BRUSA has been able to demonstrate that the tuberculin sensitisation does not conform to the laws of albumin anaphylaxis. Let us recall finally a series of interesting researches by GATTO, on the chemical and physico-chemical phenomena which accompany the tuberculin shock in children.

If from these researches designed to make clear some particular side of the problem, we turn to the studies that embrace it in its totality, we find the important work of NASSO and his school of which we cannot speak, because it deals principally with the immunity of the new-born and breast-fed baby towards tuberculosis and various other infective diseases, while the question of real allergy is treated only incidentally.

It is indispensable, on the contrary to refer briefly to Pacchioni's interesting point of view about the mechanism of tuberculin sensitivity. This author has elaborated a theory all his own, based largely on the experimental data of various authors (many Italian) and setting out a well coordinated system. PACCHIONI bases his theory on two principal points: first of all the existence of a complex tubercular poison named by him «tuberculotoxina»;

a product of the union between exotoxines (which are made from the soluble metabolic products of Koch's bacillus, and are therefore identifiable with tuberculin) and endotoxines (constituents of the bacillus itself which can be obtained by means of enzymatic disintegration of the same). The other of PACCHIONI's points is the presence of antibodies, which, however, contrary to Ehrlich's theory, and in accordance with observations by other immunologists, of whom RAMON is one, are simply disintegration products of the antigens by the action of cell-ferments. In combating the antigens, the real tools are made by ferments. The cells, as a result, manifest their tendency to feed in what ever manner it may be, at the expense of heterogenous proteins, that come into contact with them. The antibodies, however, would be subproducts of tissue-digestion.

From the tubercular focus are put in circulation endotoxin as well as exotoxin; according to PACCHIONI the union cannot take place in the blood stream, but only at the level of tissue colloids, which have a tendency to adsorb the endotoxin. There where the endotoxin unites with exotoxin, we can observe the formation of tuberculotoxin, a poison with necrotising action, that is quickly desintegrated by cellular ferments, with production of antibodies towards the same exotoxins. By means of the cutireaction, we introduce exotoxin, which is brought artificially in contact with the endotoxin adsorbed by cellular colloids. We obtain thus the formation of tuberculotoxin which in a normal man, immune from tuberculosis, cannot be produced.

Time prevents me from giving you the ulterior development of PACCHIONI's conception, specially in relation with tubercular immunity and the pathogenic mechanism of the anatomical lesions of children's and adult tuberculosis. I limit myself to reminding you that, according to this author the sensitiveness to tuberculosis does not constitute a measure of immunity. The hypersensitivity in general is due to the presence of antibodies that place themselves in reaction with the antigens, producing the known anaphylactic manifestations. Immunity is obtained instead every time that either spontaneously or by acquisition the organism possesses the capacity to disintegrate the antigen

by means of cellular enzymes. During the above disintegration we get always the formation of antibodies. We can see then how hyper-sensitiveness precedes the immunity and is accompanied by that, although they are two quite separate things.

Before discussing children's allergic diseases, we will briefly give the results of some experiments, which tend in general to clear up the *mechanism of the shock* and the phenomena which accompanies it. Besides the already mentioned researches by GATTO on the tuberculin shock, we possess in this field the investigations of MAZZEO (in collaboration with SCHIFF and ELIASBERG), thanks to whose work we know that in the shock due to peptone the saturation of blood for oxygen is diminished, as well as the capacity to fix it. On the other hand, Ca, K and glucose are increased. WIDAL's hemoclastic shock, as confirmed by the researches of VARONE, appears of little value for study, while the electrocardiographic reports of GERBASI in vaccine shock are interesting.

Finally I would mention that in a series of experiments carried out by me upon histamine shock in babies, I arrived at the following conclusions: Histamine cause serious disturbance, although not constant, of the water equilibrium of blood; in younger children there is perhaps a greater tendency to a dilution of the blood, while in older children it tends to become more concentrated. The blood sugar increases in most cases, although usually in a moderate degree; but the increase can at times be considerable (as much as 60 %, as compared with the initial amount). The uric acid also frequently undergoes an increase, usually moderate, while the chlorides show themselves extremely variable, although remaining within normal limits.

As regards allergic diseases, only two of these have been the object of researches by Italian pediatricians, namely asthma and favism. Concerning *asthma* the clinical work of VALGIMIGLI confirmed the frequency of asthma in children with a lymphatic and neuroarthritic heredity and with active diathetic signs, a condition previously described by us, especially by SPOLVERINI. The relation between asthma and malaria has been studied by ZALLOCCO, and that between asthma and tuberculosis by DE MURTAS.

Very important is the work on the pathogenic problem, carried out extensively in our Clinic of Bologna by VIOLA. The experiments were done on 30 children; the subjects were submitted to the cutireactions in series, for which from 30 to 40 different antigens were used. While, as is well known, we have in adults a greater percentage of cases in which we can easily find the sensitizing antigen, in subjects studied in our Clinic, it was possible only twice to observe an undoubted positive reaction, and in both cases to the *Aspergillus niger*. For this scant response, the method of the cutireaction as practised in pediatrics, may be responsible owing to the weaker generic reaction of the child's skin; better results may be obtained by the intradermic reaction. Evidently in the interpretation of the results obtained by VIOLA also, we cannot in my opinion deny that the importance of the allergy seems undoubtedly small as compared with that of the constitutional factor. In the child the neuro-endocrine system is in a state of physiological lability; if we consider that of the cases of VIOLA, three-quarters are to be referred to the exudative diathesis, associated frequently with the neuropathic, it is a confirmation of the predominant part which the predisposition plays in the allergic diseases in general and particularly in asthma.

As regards *favism* its toxic pathogenicity, or, better, its anaphylactic mechanism of production is not yet proved although in favour of the latter various conceptions have been advanced. Among the Italian paediatricians who have worked on this subject, we will mention MACCIOTTA, MALLARDI, BENTIVOGLIO.

We will lastly deal briefly with sensitisation towards bacterial proteins. In the field of paediatrics the researches of DI CRISTINA are fundamental to the above question. According to the concept of the author in infective disease the organism is generally strongly sensitized against homologous protein of the pathogenic germs, and this lasts till the infection dies out by itself. Therefore there exists a direct relation between a state of hypersensitization and the disease, in as much as the organism acquires this special property of responding so sharply to the action of the bacterial protein. If the organism succeeds in desensitizing itself spontaneously, then the disease state ceases at the same time;

it is possible nevertheless to obtain this artificially, by means of the disintegrated bacterial products themselves, preferably introduced intravenously. With these lytic vaccines, the use of which has found a large application even outside of the pediatric field, we do not suggest a reinvigoration of the immunising processes, but the establishment of new conditions in the colloids of the tissues and of the blood in such a manner that the later evolution of the pathogenic action of the germ that causes the disease, is prevented. These concepts of DI CRISTINA, which fit in with those held by other Italian scientists (MARAGLIANO and his school, CENTANNI etc.), appear of great interest for the bearing they have on the problems of allergy in general.

Since we have mentioned the sensitizing action of the bacterial proteins, we must point out a field of research which has been very little explored as far as regards the diseases of children; the *specific hyper-receptivity to infections*, that is »the particular capacity of infecting with determined microorganisms, acquired by one or repeated introductions parenterally of the antigens of the corresponding germs, obtained either by spontaneous infections or artificially by inoculation» (ZIRONI).

Zironi has had the merit of reuniting isolated and dissimilar facts, the result of the observations of various researchers, showing their intimate affinity and connections, thus creating almost »ex novo» a chapter in immunology which is of extraordinary interest, for the relation that the hyper-receptivity undoubtedly presents to other allergic manifestations.

All the observations diligently gathered by the author above mentioned present a common side that can be thus stated: »if in infectious diseases caused by microorganisms that have a universal pathogenic action, that is which may infect the entire organism (staphylococci, streptococci, pneumococci, bacillus of tuberculosis etc.), one organ only is attacked and in it the infection persists and becomes grave, without spreading (or only in the late stage) to the rest of the body, if the localized disease heals even without leaving traces or easily discoverable lesions, it can with great ease recur in the same site, causing the particular morbid disposition. It could in other terms be affirmed that the

localization in part accidental of microorganisms with general pathogenic power, will cause anew a disposition at the site of localization, dealing with symmetrical organs, even in the contralateral ones.

The problems indicated by ZIRONI, as we have said, ally themselves intimately with those of the nature of allergy. As it is not known for what reason a given indifferent substance, shows itself to be allergic for some individuals, so it is necessary to find out for what reason in certain conditions, a germ may at times give immunity and at other times hypersensitivity to the infection.

The period of the first and especially of the second infancy, is characterized, as we all know, by the frequency with which, local recurring infections are observed, at times with definite periodic rhythm (FRANCIONI); in such a tendency the almost physiological lability of the child's neuro-endocrine system, is certainly important, but the diathesis factor should not be overlooked, which, according to my personal experience, plays an undeniable part in the hypersensitivity of children towards many infections.

I believe therefore that it is advisable to study attentively these cases of hyper-receptivity in babies, considering the immunological study along with the constitutional, so as to be able to know with the greatest possible precision, for what reason the local infection tends towards hyper-receptivity instead of towards immunity.

ZIRONI observed that the hyper-receptivity is not strictly specific, but can also be observed with various species of germs; it is my impression, based only on clinical observation, that such polyvalence of hyper-receptivity is found with particular frequency in the child. Such a phenomenon I cannot help placing in relation to the polyvalence, which is so frequent in babies towards various antigens, in particular those of tropho-allergy.

I have reached the end of my brief exposition; to sum up, in the child, though recognising the importance of the humoral factor in allergic sensitization, it seems to me that the diathetic disposition assumes a predominant part, with the probable me-

chanism of a decreased threshold of excitability or of a want of equilibrium in the neurovegetative system, bound in its turn to particular endocrine conditions.

We pædiatrists find ourselves in a favourable position to carry out experiments on this subject; as and I have already reminded you, the Italian schools have already many really remarkable observations to their credit.

Much yet remains to be done. Of the points which seem to me worthy of particular investigation, I would like to mention the following: Diathesis heredity compared with the specific or non-specific allergic heredity; parallel study in the various periods of the child's life, of the allergic sensitization, of the capillary vessels' functional state and of the neuro-endocrine functions; relation existing between allergy and the various diatheses; relation between the local infective hyperreceptivity, specific and non specific, and the various diatheses, the lymphatic in particular.

I believe that if such researches are carried out, patiently, carefully and completely, the fruits will certainly be plentiful, and such as to reward the effort to enrich our knowledge, till to-day so obscure, of the importance of allergy in children's diseases.

Prof. **R. DEBRÉ**, Paris.

L'intérêt du problème soumis à nos réflexions est bien démontré par les rapports excellents qui nous sont présentés. Ces rapports montrent en particulier la nécessité de définitions et de conventions rigoureuses. Des sens différents sont attribués au mot allergie et l'initiateur puissant que fut **PIRQUET** a, lui même, au cours de sa vie, modifié et étendu le sens du mot allergie. On voudra bien nous excuser de revenir encore sur ces explications liminaires, quoique l'an dernier à la VIII<sup>e</sup> Conférence de l'Union internationale contre la tuberculose, nous ayons déjà insisté sur les mêmes données fondamentales.

On considère comme étant en état d'allergie, l'organisme qui réagit à la pénétration seconde d'un antigène (d'origine microbienne ou non) d'une façon différente dont il a réagi à la première



pénétration de cet antigène. Les différences principales sont 1<sup>o</sup>) un raccourcissement du temps d'incubation (temps compris entre la pénétration de l'antigène et la réaction de l'organisme, 2<sup>o</sup>) une brusquerie relative de la réaction comparée à la lenteur des altérations provoquées par l'inoculation première 3<sup>o</sup>) le caractère particulier des réactions allergiques essentiellement vasomotrices et nécrotiques, avec les troubles intenses de la circulation sanguine et lymphatiques qu'elle détermine, rougeur, oedème, chaleur, intumescence ganglionnaire, purpura, et aussi diapédèse, enfin nécrose aseptique des tissus, 4<sup>o</sup>) le caractère éphémère des réactions allergiques qui s'oppose, dans certains cas, à la permanence des lésions consécutives à la première inoculation, 5<sup>o</sup>) enfin la possibilité d'un retentissement à distance rapide sous la forme d'accidents généraux rarement sévères, essentiellement curables.

Sans doute les liens de l'allergie de PIQUET et de l'anaphylaxie de CH. RICHET sont très intimes, mais nous pensons comme M. A. R. RICH qu'il y a intérêt à établir une distinction. Dans les deux cas, il faut une inoculation préparante et une déchaînant, l'incubation est brève, les manifestations vaso-matrices sont capitales. Mais l'anaphylaxie réalise un choc brutal, caractérisé par des réactions générales violentes suivies d'une phase immédiate de désensibilisation. Les réactions anaphylactiques sont souvent graves, parfois mortelles. On y voit dominer comme le rappelle A. R. RICH, l'action des muscles lisses. L'allergie est essentiellement locale dans son expression, elle est plus lente à se manifester, plus difficile à modifier par la désensibilisation, elle n'est pas univoque, simple, établie d'emblée, mais s'installe peu à peu et se modifie: l'état allergique se transforme en vieillissant. Ces différences, à la vérité, ne sont pas absolues et traduisent peut-être seulement des différences de degré d'un même phénomène. Retenons-les cependant, nous les retrouverons en clinique infantile.

Sur les liens de l'allergie et de l'immunité, étudiés par A. R. RICH, nous n'insisterons pas; il faut rappeler cependant que le vocable «immunité» représente, en réalité, plusieurs attitudes de l'organisme. On doit tout d'abord opposer avec force l'indiffé-



rence d'un sujet vis à vis d'une infection, qui ne peut pas déterminer chez lui une maladie, la tolérance, si l'on veut, d'un sujet vis à vis d'un germe qui n'est pas virulent pour lui. Cette tolérance ou résistance est constitutionnelle, elle appartient à une race ou une espèce, elle est définitive et transmissible par l'hérédité. Cette immunité, il vaudrait mieux dire: cet état réfractaire, n'a pas de lien avec l'allergie.

L'immunité ne doit s'entendre que comme un état acquis par un sujet réceptif. Il faut distinguer deux sortes d'immunité. *L'immunité de réinfection* est celle qui est déterminée chez l'individu guéri d'une maladie après la disparition complète du germe virulent, ou éventuellement provoquée par une vaccination spécifique. Elle consiste dans l'indifférence acquise vis à vis de la pénétration du germe pathogène en jeu, ou plus exactement cette pénétration aboutit à un renforcement occulte de l'immunité de réinfection, précédemment réalisée par la maladie ou la vaccination. L'immunité de réinfection se traduit en général par la présence dans le sang d'anticorps. L'immunité de réinfection est transmissible passivement par l'injection de ces anticorps. Elle est transmissible héréditairement par voie transplacentaire, mais à la manière d'une immunisation passive, c'est-à-dire que l'enfant profite seulement pendant un laps de temps très bref de l'héritage maternel.

L'autre sorte d'immunité est *l'immunité de surinfection*, celle-ci est le propre du sujet chroniquement infecté, qui vit en symbiose durable ou définitive avec le germe infectant. Elle dure autant que dure cette symbiose. Elle consiste essentiellement en la capacité de résister aux surinfections exogènes. Mais, et ceci découle de ce qui vient d'être dit, elle ne peut se traduire par la capacité de débarrasser complètement l'organisme du germe infectant: la tuberculose et sans doute aussi les brucelloses, la syphilis, les piroplasmoses, les trypanosomiasés, le paludisme peut-être appartiennent à la catégorie des maladies qui créent une immunité de surinfection. L'immunité de surinfection ne s'accompagne pas de la présence de substance immunisantes décelables dans le sang.

Si l'allergie n'a aucun lien avec l'état réfractaire, elle s'observe par contre dans l'immunité acquise, que celle-ci soit une immunité de réinfection ou une immunité de surinfection, qu'elle soit acquise naturellement (immunisation spontanée occulte ou à la suite de maladie) ou artificiellement (à la suite de vaccination).

Une dernière remarque doit être faite: il se peut que la pénétration préparante d'antigène ne se traduise par aucun signe clinique, il en est ainsi, dans certains cas, pour la première injection de sérum équin; l'injection ultérieure, déchainante, se traduit alors par le syndrome allergique, qui apparaît comme première manifestation morbide.

De ces différentes sortes d'allergie, on connaît les images classiques; la revaccination dans le cas d'allergie vis à vis d'une maladie, où se développe l'immunité de réinfection, la réaction à la tuberculine dans le cas d'allergie vis à vis d'une maladie où se développe l'immunité de surinfection, ou bien l'urticaire, dû à l'ingestion de poisson ou de fraises dans l'allergie vis à vis d'un aliment (trophallergie de WORINGER et PÉHU) ou le rhume des foins dans l'allergie pollinique (pneumallergie de WORINGER et PÉHU). On reconnaîtra que les indications et définitions rappelées plus haut correspondent bien à l'ensemble des conditions étiologiques et des manifestations cliniques de ces quatre exemples d'allergie infectieuse ou non.

Parmi les manifestations cliniques, considérées en médecine infantile comme liées à l'allergie (et dont M. M. PÉHU et WORINGER nous donnent une si bonne description) on distingue en réalité trois catégories, nous semble-t-il 1<sup>o</sup>) d'abord le choc *anaphylactique*, véritable drame rapide, parfois fatal, puis 2<sup>o</sup>) le *syndrome allergique* proprement dit, essentiellement cutanéomuqueux qui va de la papule tuberculinique à l'urticaire, de l'œdème de QUINCKE, au purpura allergique, des syndromes digestifs (LESNÉ et CH. RICHT) au rhume des foins et à certains asthmes provoquées 3<sup>o</sup>) et enfin l'*eczéma vrai du nourrisson*, qui se rapproche et s'isole à la fois des deux syndromes précédents par sa lésion cu-

tanée, son apparition sans sensibilisation préalable (pas de pénétration préparante, puis déchainante d'un antigène décelable) et enfin et surtout par son évolution chronique. Est ce que cette différence si importante entre l'eczéma vrai<sup>1</sup> du nourrisson et les syndromes anaphylactiques et allergiques correspond, malgré des parentés évidentes entre les trois sortes de troubles, à une distinction fondamentale. Nous le croyons et les études récentes sur la sensibilité des eczémateux au blanc d'œuf (GYÖRGY, MORO et WITEBSKI d'une part, PIERRE WORINGER d'autre part) nous apportent un argument important en faveur de cette notion.

Pour mettre en valeur cette notion, on nous permettra de prendre un détour. Rappelons, comme nous venons de le faire dans une étude récente poursuivie avec G. RAMON, la différence entre les hémolysines naturelles et artificielles mises en évidence par G. RAMON et R. RICHOU chez certains animaux.

De ces expériences résulte bien que le pouvoir hémolytique du sérum de porc, par exemple, vis à vis des hématies de cheval apparaît comme une propriété collective (commune à toute l'espèce animale) constitutionnelle, non étroitement spécifique et enfin non subordonnée à l'intervention d'un antigène. Inversement le pouvoir hémolytique artificiel est la manifestation d'un véritable anticorps, il est acquis et non constitutionnel, individuel et non collectif, rigoureusement spécifique, non transmissible par hérédité et exige, pour apparaître, l'intervention d'un antigène.

Dans leurs belles études sur la sensibilité des eczémateux au blanc d'œuf les auteurs précités ont montré la différence entre les réactions acquises et les réactions constitutionnelles.

La sensibilité de l'eczémateux est bien constitutionnelle, familiale et transmissible par l'hérédité, non spécifique et ne paraît pas subordonnée à l'intervention d'un antigène et ces caractères écartent l'eczéma du nourrisson de l'urticaire ou du rhume des foins (quelque soient, répétons-le, les caractères communs). Ils nous font comprendre la différence d'attitude vis à vis de la dé-

<sup>1</sup> Nous disons exzéma vrai du nourrisson pour le distinguer à la fois des eczématides séborrhiques et de l'eczéma aigu, artificiel, acquis à la suite de sensibilisation locale (eczéma des primevères par exemple).

sensibilisation dans les trois cas envisagés: désensibilisation immédiate et spontanée après la crise anaphylactique, désensibilisation possible, mais difficile, dans l'état allergique, pas de désensibilisation possible dans l'eczéma vrai du nourrisson. Il nous paraît donc juste, dans l'étude des maladies liées à l'allergie, de distinguer trois catégories de faits voisins mais distincts a) le choc anaphylactique, b) l'allergie infectieuse ou non, dont l'apparition est liée à la sensibilisation préalable par un antigène: état acquis, que dans une certaine mesure nous savons ou espérons modifier et c) un troisième état que nous proposons avec M. RAMON de nommer *emphytopathie*<sup>1</sup>, état constitutionnel et non acquis, se traduisant par une sensibilité non spécifique dont l'existence n'est pas subordonnée à l'intervention d'un antigène, bref qui a les caractères du pouvoir hémolytique naturel, opposé aux hémolysines acquises.

Cette comparaison peut se poursuivre en se tournant vers le problème de la résistance et de l'immunité: l'état réfractaire que nous avons opposé aux immunités acquises est lui aussi constitutionnel, transmissible par l'hérédité, et indépendant de l'intervention d'un antigène. Nous revenons donc sur l'assertion émise plus haut, à savoir que l'allergie n'a pas de lien direct avec la résistance naturelle et doit être distinguée aussi bien de celle-ci que de l'état emphytopathique, qui est à la résistance naturelle ce qu'est l'allergie vraie vis à vis de l'immunité acquise.

Dr. BRET RATNER, New York.

Bacterial allergy, which Dr. RICH presented to you this morning, is unquestionably the most moot of all the various phases of allergy. He has shown how difficult it is to arrive at a definition of the terms involved. The complexity of bacterial reactions make it most difficult to properly separate the exact point at which primary toxicity, hypersensitiveness, (secondary toxicity) and immunity play their various rôles.

<sup>1</sup> Ce terme nous paraît préférable à celui de parallergie proposé par M. WORINGER qui peut conduire à certaines confusions. Il vient de l'adjectif grec *ἐμφυτος*, naturel ou inné et du substantiel *πάθος*: sensibilité.

Dr. RICH has shown how hypersensitiveness or allergy interfere with immunity and aggravates the powers of resistance. Time does not permit extended discussion of his paper and those of HAMBURGER, PÉHU and WORINGER.

I am, however, surprised that no discussion on the nature of allergy as it affects the diseases of childhood has been given in relation to true protein hypersensitiveness. I shall in the few moments allotted to my discussion confine my remarks entirely to the allergy of specific protein hypersensitiveness independent of bacteria, and concerned more directly with the conditions arising from the invasion into the body of harmless proteins resident in foods, animal emanations and pollens which give rise to the syndromes clinically expressed in the form of Asthma, Eczema, Urticaria, Hay Fever, Gastrointestinal disturbances and possibly others.

My remarks will be confined to the results of animal experimentation and clinical observations in the child, which have been carried out for the past decade or more at the University and Bellevue Medical College in New York.

From my studies on specific protein hypersensitiveness, the following conclusions I believe may be drawn: —

First, we have shown that the allergy of protein hypersensitiveness has never been clearly shown to be inherited through germ plasma, but is essentially an acquired condition.

Second, we have shown that the child and lower animal may be sensitized in-utero by the passage of large amounts of proteins (antigens) or antibodies transferred from the pregnant female's blood via the placenta into the fetal circulation.

This we term «Congenital Allergy» which may be active or passive in nature and explains the many instances of allergic reactions to the ingestion of new foods for the first time.

Third, we showed in the child and lower animal that dry antigenic dusts can be inhaled in a natural manner pass through the normal mucous membrane of the upper respiratory tract and thereby enter the blood stream — to establish sensitization to the inhalants and produce shock manifestations.

Fourth, we have shown that the passage of native proteins

through the normal gastro-enteric tract is a physiological phenomenon and may result in sensitization and shock.

Fifth, Antigens may gain entrance into the blood stream through the skin, either by abrasions or through injection and give rise to sensitization and shock.

That animal and man continually battle against the invasion of proteins through living membranes gives rise to a series of events which are basically the mechanism underlying allergy to innocuous proteins.

As follows: —

When antigens gain entrance into the blood stream either directly or by any of the other routes — specific antibodies are generally formed. These antibodies are present in the blood stream for a time but quickly become fixed to smooth muscle cells in the bronchioles — blood vessels, and the small vessels of the mucous membrane and skin.

After antibodies are established there is an attempt on the part of the body to get rid of them by means of proteolytic destruction and through kidney excretion.

When large amounts of antigen get in, the body is unable to rid itself of it and the excess antibodies formed, migrate to the aforementioned cells and become fixed to these structures. At this point the child or animal is known as hypersensitive, for when the specific antigen again enters the blood stream an immediate reaction occurs at the site of these cells. This combination of antigen and antibody results in cellular irritation with its concomitant spasm of the sensitized organ. These spasms are the direct cause of the allergic syndromes.

A state of immunity is established when the antibodies are circulating in large numbers in the blood stream, thereby neutralizing the invading antigen before it reaches the affected cells; or the fixed antibodies gradually wear off and the animal or individual returns to its former state of non-hypersensitiveness.

This state of immunity may be temporary or permanent, depending largely on the respective quantities of antigen and antibody.

Certain physiologic chemical factors such as high pH of the blood and possible endocrine imbalance may also play their rôle.

This in short is the nature of allergy strictly confined to protein hypersensitiveness not of bacterial origin.

On the basis of the above concepts extraordinarily good therapeutic results have been obtained — by first making a proper diagnosis by means of the history and protein skin tests. The exact antigen responsible is then eliminated from the food or environment and the syndrome is alleviated or eradicated.

More permanent results are obtained when small amounts of the offending antigen are given in increasing doses, either by mouth or by injection.

The whole future of protein hypersensitiveness rests largely with the Obstetrician and Pediatrician who can definitely diminish the amount of native protein in the foods and dusts which the pregnant woman and child ingests or inhales.

During early infancy and after severe intestinal disturbances or respiratory diseases, the invasion of large amounts of antigens occur with greater ease because of increased membrane permeability.

No good Obstetrician or Pediatrician should permit the over-indulgence in large amounts of proteins. With young infants we have learned how quickly they develop gastro-intestinal upsets which at times may be fatal when new foods are introduced too quickly and in too large amounts. Do not the early lessons of infant feeding bear some relation to allergy and anaphylaxis? One has but to quote the cases of death and severe reactions resulting from the ingestion of milk and other foods, described by HUTINEL, FINKELSTEIN, MORO, FINNIZIO and others, and the feeding experiments in animals of RICHET and NOBÉCOURT. The early experience in France where anaphylactic deaths, due to the injection of VALLÉE's horse serum was directly traced to the great indulgence in horse meat, strongly emphasizes the foregoing.

Diminution of the amounts of invading antigen should result in a marked reduction in the incidence of hypersensitiveness. By the very same token has not the reduction of virulent bac-



teria in the food and environment largely contributed to the prevention and diminution of infectious diseases?

The story of tuberculosis will be the forerunner of the future story of protein hypersensitiveness.

Our goal for the present, therefore, is specific diagnosis, diminution of contact with offending substances and prevention.

I raise the same question that Dr. RICH did, namely, does hypersensitiveness ever serve any useful end? I say yes, for through countless ages animal and man coming in contact with new and strange antigens must of necessity have succumbed to them, and in turn others developed mechanisms of immunity.

And thus the animal in its fight against proteins has gradually developed membranes, intestinal enzymes, proteolytic ferments, tissue juices and excretory functions, which tend to either break down the large protein molecules, coagulate or excrete them, thus rendering them harmless. In turn when antigens do get beyond these barriers and enter the blood stream, proteolysis and antibody formation further help this mechanism of denaturation. When all these methods fail to counteract the entrance of large amounts of antigen that animal or human becomes hypersensitive.

I might conjecture statistically, that all individuals at some time or other experience some form of transitory allergy and approximately 10 % to 20 % of the population remain permanently or temporarily allergic.

This problem looms large and has been made the subject of this illustrious congress for that very reason.

The Pediatrician is therefore, faced with a growing and important problem, which was first introduced to the world by the French RICHET and ARTHUS about 30 years ago, and within a short period of a few years quickly corroborated and emphasized by THEOBOLD SMITH, ROSENAU and ANDERSON in American, DALE in England, OTTO & FRIEDBERGER in Germany and ASCOLI in Italy.



Dr. A. R. RICH — in reply.

There are several points in connection with Professor HAMBURGER's discussion upon which I should like to touch briefly.

First, it is perfectly obvious that if one starts out by defining «allergy» as a term which shall include not only all hypersensitive reactions but also all immunity reactions, immunity of course becomes at once, by definition, an allergic phenomenon, and allergy and immunity have perforce to be regarded as identical and inseparable. I feel, however, that such a definition tends to obscure important problems which should be kept before us in sharp relief, rather than be simply defined out of existence. Regardless of what PIRQUET's concept of the term «allergy» may have been, and in spite of the fact that there is no strict uniformity in the usage of the word at present, nevertheless allergy today in the minds of most medical men is synonymous with acquired hypersensitivity, as any examination of the many papers published every year on the subject will at once disclose; and it is in this sense that I have used the term. To extend the meaning of the word «allergy» to include all sorts of bodily changes (such, for example, as the tendency to develop malignant tumors at different age periods) as PIRQUET did, simply robs the term of all possible usefulness in any specific sense. However this may be, I wish here only to stress the point that we must not allow the ambiguities of our definitions to blind us to the fact that there is a very real, a very important, and a very clear cut problem in the relation of the *hypersensitive* state to the state of *immunity to infection*, and it is this specific and unambiguous problem which I have sought to formulate and to place before you.

Now it is quite true, as Professor HAMBURGER points out, that such complete desensitization as has been accomplished in our experiments rarely, if ever, occurs spontaneously, in the human being. For that matter it rarely, if ever, occurs spontaneously in the experimental animal. However, this does not render experimental desensitization merely «an interesting laboratory phenomenon», for even with our present imperfect methods desensitization has been accomplished to the same degree in the human being. The fact, which Professor HAMBURGER cites, that hypersensitivity does not disappear in cases of tuberculosis which heal spontaneously does not in any way argue against the possibility that healing would have occurred with less tissue destruction had hypersensitivity not been present. In the experimental animal desensitization has shown that the hypersensitive state is not necessary for immunity, and that the abolition of hypersensitivity spares the tissues from an unnecessary and preventable damage. It must remain for controlled clinical experiment to determine whether desensitization will be similarly beneficial in the human being. I say «controlled» ad-

visedly, for most of the clinical work which has been done on desensitization in bacterial infection is open to the criticism that hypersensitivity has been only somewhat reduced, but by no means abolished. Furthermore, it is not enough merely to achieve desensitization; it must be maintained continuously for a period of time long enough to permit the forces of immunity to act without being thwarted by the recurrence of tissue hypersusceptibility. Finally, it is obvious that desensitization may be expected to be beneficial only in those cases in which hypersensitivity is exerting deleterious effects, such as those which are familiar in certain cases of tuberculosis in the human being. To what extent the hypersensitive state influences the course of other infections must remain for future study. I have commented on the influence of hypersensitiveness in syphilis in the human being, and it is important to state that in typhoid, pneumococcal, streptococcal, staphylococcal and numerous other infections we now possess excellent specific antigens, similar to tuberculin, which are suitable for clinical use, and which readily reveal the presence of hypersensitivity in the human being on intracutaneous infection. Dr. COLLIS has told you of his study of streptococcal hypersensitivity by this method, and the literature on the clinical use of these allergic tests in growing steadily.

I cannot agree that hypersensitivity is an index or measure of immunity in the human being. Everyone who has studied tuberculosis clinically from this standpoint must have repeatedly encountered cases in which a low degree of resistance was present with a high degree of hypersensitivity and *vice versa*. The Negro provides a striking example of the former condition. It has been repeatedly pointed out, and the fact is perfectly obvious to all who have the opportunity to study tuberculosis in this race, that whereas the Negro develops a very high degree of hypersensitiveness, as a rule he lacks the ability to develop immunity to the same degree as the white, and he cannot maintain satisfactorily the immunity which he does develop. Thus, the "childhood type" of tuberculosis with high allergy and widespread caseation of viscera and lymph nodes is not uncommon in the adult city dwelling Negro. The most recent confirmation of these now familiar facts relating to allergy and immunity in the Negro is that of PINNER and KASPER in America, and Professor S. LYLE CUMMINS arrived at the same conclusion that hypersensitivity is no index of immunity from his observations on the lack of correlation between allergy and immunity in the South African Negro during his work with the British Tuberculosis Research Committee. The presence of bacterial hypersensitivity is only an evidence of infection. It means only that bacterial protein has been liberated into the tissues, just as non-bacterial hypersensitiveness means only that the specific protein has found its way into the tissues. But the degree of hypersensitiveness arising during infection is not a measure of the degree of immunity, nor is it even a measure of the extent of infection.

A: 1.

## Qualitative Differences in Febrile Temperatures of Infants.

By **GYÖZÖ PETRÁNYI**, M. D., Szeged, Hungary.

Department of Pediatrics, University of Szeged.

In the course of recent years at the Pediatric Department of Szeged we have undertaken to determine the effective doses of antipyretics for infants as it had been noticed that the official and generally used doses are too small and do not produce the desired effects.

These investigations have brought to light that the effect of antipyretics differs not only quantitatively but qualitatively as well.

There are fevers with a temperature of 39° C. which may easily be reduced to lower temperatures with some of the milder antipyretics, such as the salicylic derivatives. There are, however, other fevers of the same temperature which can only be reduced by means of larger daily doses of strong antipyretics such as pyramidon. In addition to these two examples, there are fevers which cannot be suppressed at all or if so, they do not remain on the lower level.

These qualitative differences of various fevers, that is to say, their resistance, offer very often much more insight into the case in question than quantitative differences do. Fevers of about 38° C., such as cannot be brought down with any of the antipyretics, not even with pyramidon, appear to suggest a much severer attack of the heat centres, and can therefore be attributed to a severer illness of the patient than other fevers, even of 40° C. which can easily be overcome.

The problem confronting us in this paper is to establish the causes and the significance of the qualitative differences of fevers. The factors influencing the quality of fevers are:

1. Constitution;
2. Degree of individual reaction;
3. Patient's age;
4. The cause of the fever.

1. I wish to exclude from the scope of the present paper the discussion of constitutional hyperthermics, particularly because our observations have proved that constitution has only a very limited effect upon the quality of the infectious fevers.

2. The significance of individual reactions is important not only so far as the quantity but also as the quality, of fevers is concerned. There are infants and children who are affected with a severe illness but without any considerable rise in temperature, while others react with high fever even upon slight ailments. Even so there are others, though seriously ill, who are still unable to react with a persistent, pyramidon resisting (pyramidon-proof) type of fever. These latter belong mostly to the anergic type.

3. The third factor influencing the quality of the fever is the age of the patient. Generally speaking, it is comparatively more difficult to reduce the fever of infants than that of children or adults: the effective doses of antipyretics for infants and children are almost the same. Should we fix the doses in proportion to the total weight of the patient, then such doses would turn out to be very small indeed for an infant. E. g. With an adult of 70 kilogrammes doses of 0.50 gr. pyramidon produce considerable effect, whereas the one-tenth part of this dose would have no effect whatever on an infant of seven kilogrammes.

4. Last not least, the cause of the fever is the factor which produces, without doubt, the greatest effect upon the quality of fever.

Results such as summarised below, have been attained after long and careful observations. When investigating the quality of the fevers we have occupied ourselves chiefly with one of the strongest antipyretics, i. e. pyramidon, because there are considerable qualitative differences among the several antipyretics too. We are justified in speaking of fevers as being reducible when large doses of pyramidon, i. e. daily 1.2—1.8 grammes, can reduce the temperature and keep it at an even level up to 37.5° C., during the administration of the drug for the subsequent 48 hours.

*Fevers easily suppressed*, i. e. *unresistant*, are usually the fever in grippe, pneumonia, tonsillitis, catarrhal diseases or simple

cystitis, however high the temperature may be. Even more easily reducible is the fever of tuberculosis, a fact to which MAYER-HOFFER had already called our attention. There may, however, be tuberculous fevers which are so resistant that they cannot be reduced, not even by large doses, as is the case in the terminal high temperature of basilar meningitis. Among the tbc-fevers there seem to be rules but the types are not yet sufficiently differentiated and established.

I can state with absolute certainty, however, that resistant, i. e. *strong fevers* are encountered in abscesses, empyema, purulent meningitis and generally in all cases with retention of pus and last in severe cases of encephalitis such as mentioned by DAYCEVA. In the early stages of abdominal typhoid fever the temperature cannot be brought down whereas it can be reduced in the later stages of the disease, that is to say, it is strong and resistant at the outset but considerably weakens and loses resistance later on.

Fevers cannot be suppressed in cases where the disease takes up a toxic form or when dehydration with toxic symptoms develops.

From a *diagnostic and pathological* point of view the resistance of the fever offers more reliable clues than simply observing the height of temperature alone. If a change becomes apparent in the quality of the fever, if it becomes resistant and unreducible, then this points to a further complication or a change to worse. For example when empyema appears in a pneumonic infant or when a dehydration threatens, in both cases the fever becomes strong and pyramidon resistant (I can say pyramidon-proof). At the same time resistant fever throws light on the dangerous condition of the patient as has been shown by our encephalitic patients. Those of them whose fever was reducible, recovered, whereas most of those cases where the fever proved to be strong, resisting pyramidon, led to a fatal termination.

*As to prognosis*, resistant fever calls for particular attention and may often put us on the track of hitherto undetected complications. On the other hand though an easily reduced fever is a favourable enough symptom, yet it does not justify us in enter-

taining a good prognosis on account of individual reactions and a possible anergia which may disturb a true judgement of the fever.

From the preceding we can see that besides observing the height of a temperature, its quality must also be paid attention to. The observation of the quality of the fever makes it necessary to introduce into pathology besides the notion of *high* and *low* temperatures, the ideas of *resistant* and *unresistant* fevers (*strong* and *weak* fevers).

A: 2.

### **Malnutrition and Fatigue.**

By **FREDERIC W. SCHLUTZ, M.D.**

Department of Pediatrics, University of Chicago.

According to HASTINGS (1), fatigue is a condition which results when muscular activity or heightened cellular activity depart from a normal coordination of all integrated parts, and through an acceleration of processes progress to a point where abnormal conditions appear.

These abnormal conditions may be recognized by the disturbance of any of the intimately inter-related physico-chemical relationships of the organism.

The chief characteristic of chronic fatigue is a depletion in one's total functional capacity, a reduction in one's power for work. Chronic fatigue lowers all of the faculties, slackens mental processes, dulls the power of the will, reduces precision of action and decreases general efficiency.

Chronic fatigue is a clinical picture encountered commonly in the child at almost all ages. It is very characteristic of the malnourished child regardless of whether this state is brought about by pure inanition, by organic disease, or through constitutional or environmental factors.

The similarity between malnutrition and fatigue makes their

differentiation difficult. The former expresses itself in the primary state of nutrition of the body, the latter in a reduction of functional capacity to do work. Practically all malnourished children are tired children. There are tired children who are not malnourished.

The problem of fatigue has been studied by various physiological methods, testing functional capacity of muscles and organs under varying conditions of fatigue.

The psychologist has contributed much by studies in his field, particularly as regards performance and capacity tests.

The biochemical approach to this problem goes back to a publication by JOHANNES RANKE (2) in 1865. He first developed the idea of the occurrence of fatigue substances and also brought out the fact that fatigue is due, at least to a great extent, to something which arises within the organism rather than to the absence of anything used up by the process of muscular contraction. He was the first to point out the importance of lactic acid in the fatigue syndrome.

It was recognized from the beginning that muscle transforms energy into work by its contraction. Just what takes place or how to explain muscular contraction has from time to time been attempted by various theories, none of them entirely free from objections. It has always been believed that sugar and lactic acid metabolism were intimately bound up with muscular activity, although recent work tends to rather minimize the rôle played by lactic acid.

Cumulative evidence from all of the older investigations seemed to point to the fact that the energy developed in the performance of work by the muscle and coincident with contraction was derived from lactic acid formation and removal.

The discovery by EGGLETON and EGGLETON (3) in 1927 that the greater part of the inorganic phosphate of resting muscle was actually present in the form of an unstable compound which they call phosphagen and which is split under the influence of muscular activity while it is resynthesized during oxidative recovery, led to a change in the concept of the chemistry of muscular contraction and the resulting fatigue.

FISKE and SUBARROW (4) showed this compound, phosphagen, to consist of phosphate and creatine.

MEYERHOF (5) believes that the lactic acid formation supplies the energy for a continuous resynthesis of phosphagen at the moment of contraction.

The ideal approach to the problem would have been through actual analysis of muscle at various stages of activity. Since the carrying out of such procedure is obviously quite impossible, an attempt was made to get indirectly some insight into the phases above described.

Blood was examined to find out roughly what was going on in the muscle and the blood constituents determined which are known to be involved in muscle metabolism. In this way, one at best is getting a composite result of the rate of production, the rate of removal, and the rate of elimination of these substances through oxidation and secretion.

It is a clinical experience that fatigue is commonly associated with all degrees of malnutrition. The experimental work presented deals to some extent with this aspect of the problem of fatigue.

HENDERSON and DILL (6) of the Morgan fatigue laboratories of Harvard express the belief, arrived at on the basis of considerable animal experimental work, that there are certain limiting factors of fatigue, such as:

- 1) The external temperature,
- 2) The supply of oxygen,
- 3) The supply of fuel,
- 4) The factor of water, particularly inadequate water intake.

The experimental work I am reporting was carried out on young dogs in various states of malnutrition. Fatigue was produced by tread-mill exercise and by swimming. The dogs were kept on normal rations, on half rations and one-third rations. In this way various degrees of malnutrition were effected. Exercise to the point of fatigue was carried out on the horizontal treadmill, the inclined treadmill, and by swimming in a tank.

The work reported so far represents the beginning of an attempt to determine the significant changes in the following fac-



tors: 1) the entrance of fixed acids into the blood stream as indicated by the displacement of the acid base equilibrium, 2) the changes in carbohydrate metabolism as indicated by the blood serum sugar and lactate concentration, 3) the inorganic phosphates of the serum, 4) the serum potassium.

The last named blood constituent was studied in the hope that any gross alteration in cell structure or permeability might be detected. The data presented indicate that significant alterations did occur as the result of fatigue in some of the constituents studied and that these changes were of great magnitude when fatigue was accompanied by malnutrition. One conclusion which results from the data is that recovery from fatigue is considerably delayed in the malnourished organism as compared with the normal and that there is rapid recovery in the organism in a good state of nutrition.

On the horizontal treadmill, there was no change in sugar concentration and only a slight increase in the fixed acids. On the other hand, when fatigue was produced by swimming, there was a distinct rise in sugar concentration and a great increase in fixed acids. While the dog showed little change of concentration of serum bicarbonate, lactate and sugar on the horizontal treadmill, he showed a marked decrease in bicarbonate and a corresponding increase in lactate and sugar on the inclined treadmill. It was of interest to determine whether or not rises of the sugar concentration were incident to the exhaustion syndrome which characterised the swimming periods and those of the inclined treadmill.

A series of experiments were made with this in view, the results of which seem to show that the initial rise of lactic acid and the consequent displacement of and occasional rise in blood sugar are not fatigue phenomena. Physiological readjustment takes place with continued exercise — during which these constituents return approximately to normal.

With swimming to exhaustion, a steady state is no longer capable of being maintained. The lactic acid rises and the acid-base balance is displaced toward the direction of fixed-acid excess. This is regarded as evidence that the organism was no longer

capable of maintaining a steady state, and displacement of the system resulted with consequent inefficient operation of the working parts.

On the other hand, in some instances where exhaustion was produced in under nourished animals, extremely low blood sugar values were encountered, suggesting that in these cases an inadequate supply of fuel was the limiting factor in the production of fatigue.

On the basis of the reported experiments, I feel that an additional important fatigue factor should be added to Professor DILL's list, namely: ability to maintain a steady physico-chemical state within the organism. When the physiological machine is no longer capable of maintaining this steady state, conditions within the internal environment become inimical to the efficient conversion of chemical into mechanical energy.

Considerable correlated investigation is planned and partly under way to develop, if possible, by physiological procedures, for example such as sensitively controlled ergometer and other physiological technic, accurately measurable degrees of fatigue in the normal and the malnourished child, and to compare this with blood studies, such as have been carried out on the normal and the undernourished fatigued animal.

It is hoped that the results thus obtained, and those of others working on this problem throughout the world, will find their application in a better understanding of the fatigue syndrome in children and for ultimately providing a measure of control of this vague, but none the less distressing and wide spread condition.

#### Bibliography.

1. HASTINGS, A. B., Pub. Health Bull. U.S.P.H.S., 117 (1921).
2. RANKE, J., Tetanus, Leipzig, 1865.
3. EGGLETON, P. and EGGLETON, G. P., Nature, 119, 194 (1927).
4. FISKE, C. H. and SUBBAROW, Y., Science, 65, 401 (1927).
5. MEYERHOF, O., Lancet, 1930, Vol. 2, 1415.
6. DILL, D. B., EDWARDS, H. T., and TALBOTT, J. H., J. of Physiol., 77, 49 (1932).

A: 3.

## **Le métabolisme basal dans quelques états de sensibilisation chez l'enfant.**

**(Asthme, urticaire, strophulus.)**

Par MM. E. LESNÉ, ROBERT CLÉMENT et S. BRISKAS, Paris.

Nous avons étudié le métabolisme de base chez un certain nombre d'enfants présentant des manifestations de sensibilisation ou anaphylactiques, en utilisant l'appareil de BENEDICT, et une méthode intermédiaire entre celle de DUBOIS et de BENEDICT. Il n'a été tenu compte que des résultats s'écartant de plus de 10 % des chiffres moyens fournis par H. JANET.

Chez des enfants *asthmiques* entre 4 ans et 12 ans, le métabolisme basal étudié entre les crises, paraît presque constamment abaissé, le taux de la diminution variant de 12 % à 33 % (dans un cas). Chez ces enfants, le taux du calcium sanguin est en général légèrement au dessous du taux normal; il oscille entre 68 milligrammes et 90 pour 1000; le taux du phosphore inorganique du sang est très voisin de la normale, mais plutôt un peu supérieur. Cette hypocalcémie confirme l'état de spasmophilie dont l'un de nous avec GERMAINE DREYFUS-SÉE avait montré la fréquence dans la constitution du terrain asthmatique des enfants.

Chez nos petits malades, les cuti-réactions ont montré, sauf dans 3 cas, une grande sensibilité aux différentes albumines. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une polysensibilisation au moins cutanée à la plupart des allergènes; presque toujours, les cuti-réactions sont positives à plusieurs albumines; les réactions cutanées, les plus fréquemment positives le sont aux albumines d'œuf, de porc et au chocolat, sans qu'on puisse en déduire le plus souvent l'apparition d'asthme à la suite de l'ingestion de ces aliments.

Sur 22 cas d'urticaire, de *prurigo* ou de *strophulus* observés chez des enfants entre 3 et 13 ans, le métabolisme de base était abaissé de 11 à 24 % dans 10 cas; dans 9 cas, il était normal et dans 3 cas, il était augmenté. Sauf dans 3 cas, ces sujets présentaient tous des cutiréactions positives aux différentes albumines d'épreuve.

Le métabolisme basal de 4 enfants atteints d'œdème de *Quincke*, tous ayant une sensibilité cutanée à de nombreuses albumines, était diminué de 14 à 24 % dans 3 cas, augmenté de 22 % dans 1 cas.

Il semble donc que dans un grand nombre d'états de sensibilisation chez l'enfant, se traduisant soit par de l'asthme, soit par de l'urticaire, de l'œdème de *Quincke* ou du *strophulus*, il existe en général une diminution notable du métabolisme de base. On sait l'importance du terrain dans ces diverses manifestations de sensibilisation, la fréquence chez ces sujets de troubles du système organo-végétatif et de perturbations endocriniennes, et aussi les déductions thérapeutiques précieuses qui en découlent. Sans qu'il soit possible de prouver chez ces enfants un état d'hypothyroïdie nette, l'existence d'un abaissement fréquent du métabolisme basal, permet de le supposer.

Cette notion peut orienter le médecin vers une thérapeutique modificatrice du terrain qui produira souvent l'amélioration ou même la disparition des accidents.

A: 4.

## Les enterococcides des enfants du premier âge.

### Phénomène de sensibilisation.

Par H. MONTLAUR, JEANNE MONTLAUR et SUZANNE VIDAL, Paris.

Les réactions cutanées des enfants du 1<sup>er</sup> âge, classées d'après leur aspect objectif dans le *caput mortuum* de l'*eczema seborrhéique du nourrisson*, doivent être maintenant considérées, depuis les formes simples jusques et y compris l'érythrodermie desquamative du type Leiner-Moussous, comme un phénomène de sensibilisation. Dans une série de mémoires et travaux, (1) nous avons, dès 1930, exposé toutes les recherches qui nous ont amenés à cette conception.

En s'attachant à l'analyse minutieuse des faits on ne peut manquer d'être frappé par l'enchaînement logique des divers temps qui marquent l'évolution de la dermatose. Suivant les cas, ceux-ci se déroulent «au ralenti» ou, au contraire, si rapidement qu'ils donnent une impression de simultanéité.

Au cours des premiers mois et souvent des premières semaines de la vie, un nourrisson présente brusquement, quel que soit son mode d'allaitement, des troubles digestifs, le plus habituellement de la diarrhée. Ce trouble est l'expression des perturbations survenues dans le milieu intestinal: l'entérocoque pullule, l'équilibre microbien normal est détruit et le germe prédominant (entérocoque) semble exalter sa virulence. La prolifération de cette espèce microbienne, jusque là en apparence banale, se traduit par une exagération du processus normal de fermentation que marque, dans les fèces, une augmentation du taux des acides organiques.

L'épiderme de la région ano-génitale, constamment souillé par le contact immédiat des selles, se défend mal contre un entérocoque pathogène. Ce germe, parfois à l'état de culture pure, colonise et détermine une *dermo-epidermite* du siège. C'est la lésion décrite par JACQUET sous le nom de *dermite infantile*, par MOUSSOUS sous celui d'*érythème infantile*, et que nous avons appelée *dermite enterococcique des enfants du premier âge*.

Telle est la première phase que nous considérons comme la *phase locale microbienne* (foyer primitif) et le point de départ des phénomènes que nous allons maintenant envisager.

Dans un délai plus ou moins long apparaît en bordure de la lésion du siège, une nouvelle modalité éruptive à tendance extensive, constituée par des médaillons du type *érythémato-squameux sec*. Ils peuvent envahir le tronc, les membres supérieurs, la région cervicale, la tête, sous forme de médaillons, de placards plus ou moins étendus, ou intéresser le tégument dans sa totalité et réaliser ainsi le type de l'érythrodermie desquamative Leiner-Moussous.

Ces éléments éruptifs représentent, pour nous, la réaction de défense tégumentaire à l'assaut des toxines microbiennes provenant du foyer primitif; nous les avons dénommées *enterococcides*.

C'est la *phase générale toxinienne*, réaction seconde de sensibilisation.

Les raisons qui nous font considérer les entérococcides comme une réaction allergique sont les suivantes:

1° les entérococcides apparaissent secondairement à une dermite du siège et s'accompagnent *toujours* de troubles digestifs, décelables parfois seulement par l'analyse du contenu intestinal (rupture de l'équilibre microbien par pullulation de l'entérocoque et exagération du processus normal de fermentation);

2° lorsque la lésion du siège est la seule manifestation cutanée, l'intra-dermo injection d'un vaccin anti-entérococcique détermine l'apparition d'entérococcides;

3° l'intra-dermo injection de ce même vaccin donne des résultats tantôt négatifs, tantôt positifs, mais détermine, au niveau des entérococcides, une réaction focale marquée;

4° l'intra-dermo injection d'un vaccin anti-streptococcique donne des résultats toujours négatifs et une réaction focale nulle;

5° *sans aucune médication externe*, les entérococcides disparaissent complètement par le seul traitement du *foyer initial*, thérapeutique mixte visant à la fois: a) au rétablissement de la fonction hépato-pancréatique déficiente par le calomel et la diététique; b) à la désensibilisation par le vaccin antientérococcique administré par voie intra-dermique, buccale ou rectale;

6<sup>o</sup> cette efficacité du vaccin qui, dans une certaine mesure, pourrait être attribuée aux protéines qu'il renferme, doit bien être envisagée comme une *action spécifique*, puisque d'autres vaccins anti-streptococciques, anti-staphylococciques etc., préparés selon la même méthode, se montrent absolument inopérants;

7<sup>o</sup> les récidives observées sont toujours ou précédées ou accompagnées de troubles digestifs, phénomène objectif de la reviviscence du *foyer initial intestinal*.

### Bibliographie.

- MONTLAUR (H.) et Melle S. COUTIÈRE, Les modifications chimiques des selles au cours de l'évolution de l'eczéma chez le nourrisson. *Bull. Acad. de Médecine*, 15 Juillet 1930.
- MONTLAUR (Mr. et Mme H.), Recherches sur les réactions cutanées dites «eczéma du nourrisson». *VIII Congrès International de Dermat. et de Syphil.* Copenhague, Août 1930.
- , Du rôle de l'entérocoque dans la genèse de certaines réactions cutanées considérées comme «eczéma du nourrisson» — Phénomènes de sensibilisation. *Le Nourrisson*, Mai 1931.
- , Recherches sur les réactions cutanées dites «eczéma du nourrisson». Deux mémoires. *Annales de Dermat. et de Syphil.* Nos 5 et 7. Mai—Juillet 1931.
- , Le rôle de l'entérocoque dans la genèse des dermites infantiles simples. *II Congrès de l'Union des Dermatologistes Slaves*. Belgrade, Juin 1931.
- , Erythèmes fessiers et «eczéma du nourrisson». Étude clinique et thérapeutique. *Le Concours Médical*, N° 12, Mars 1932.
- VIDAL (SUZANNE), Dermite infantile et réactions secondaires. *Thèse de Paris* 1932.
- CHIOU (P.), Le traitement des dermites entérococciques des enfants du premier âge. *Thèse de Paris* 1933.

A: 5.

### Les traitements actuels de l'eczéma du nourrisson.

Par M. PÉHU, de Lyon, et P. WORINGER, de Strasbourg.

Les conceptions nouvelles concernant l'étiologie et la pathogénie de l'eczéma du nourrisson ont transformé les méthodes de traitement de cette affection.

## I.

Il y a quelques années encore, on ne connaissait comme thérapeutique générale de la «diathèse exsudative» que des prescriptions alimentaires, qui variaient du reste beaucoup selon les auteurs. Le grand nombre des régimes préconisés est la meilleure preuve qu'aucun d'entre eux n'a donné satisfaction. Après la restriction pure et simple du lait, vint sa suppression totale et son remplacement par des aliments variés, tels que la bouillie de foie de veau de HAMBURGER, le pouding renfermant de la cervelle, du foie et du rognon recommandé par EPSTEIN, le lait aux amandes de MOLL, le lait de soja surtout utilisé en Amérique, la farine de tournesol préconisée par RIBADEAU-DUMAS. D'autres préférèrent les laits modifiés comme le babeurre, le lait albumineux, la «Ezkemsuppe» de FINKELSTEIN, le lait à l'acide chlorhydrique de SCHEER.

Les traitements alimentaires ont amené parfois des améliorations passagères de l'eczéma, sans que jamais on ait pu constater une guérison complète. Leur action est incertaine, les échecs sont nombreux. Il faut reconnaître que le traitement alimentaire de l'eczéma du nourrisson a fait faillite. Si beaucoup de médecins continuent à le prescrire ils le font généralement sans conviction et plutôt à défaut d'un traitement plus efficace.

## II.

La découverte de la nature allergique de l'eczéma du nourrisson devait naturellement orienter la thérapeutique vers les méthodes généralement employées dans d'autres troubles de même origine, tels que le rhume des foins, l'asthme, l'urticaire, etc.

Les méthodes de traitement qui, dans ces affections, ont des succès à leur actif, relèvent de trois principes différents: 1°) suppression de l'allergène, 2°) désensibilisation spécifique, 3°) modification du terrain en vue d'une diminution de la sensibilité.

## III.

Dans l'eczéma du nourrisson *la suppression de l'allergène* se fait le plus souvent tout naturellement, tant que l'enfant est



au sein ou au lait de vache. En effet, les substances pour lesquelles la plupart des eczémateux sont trouvés sensibilisés ne font pas partie du régime normal du nourrisson: ce sont le blanc d'œuf la farine de froment, etc. L'eczéma apparaît et persiste sans que l'enfant ait jamais été en contact avec son allergène. D'autre part, l'administration de celui-ci ne nous a pas paru influencer la marche de l'eczéma; par contre, elle peut provoquer de l'urticaire, des phénomènes intestinaux ou même un choc, mais souvent elle est tolérée sans aucune réaction. La suppression de l'allergène, du régime, n'apparaît donc pas comme une méthode thérapeutique pouvant entrer en ligne de compte chez le nourrisson.

#### IV.

La «désensibilisation spécifique» a donné à l'un de nous quelques beaux succès chez des eczémateux holo-allergiques au blanc d'œuf. Lorsque, à l'aide des épreuves cutanées et de la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER, on a déterminé l'allergène en cause, on peut par des injections répétées de faibles doses de cette substance atténuer la sensibilité du sujet. On obtient ainsi parfois une amélioration rapide de l'eczéma. Notamment lorsqu'une poussée d'urticaire s'est produite on peut voir l'eczéma disparaître entièrement en 24 ou 48 heures. Malheureusement on n'est pas à l'abri des récives qui, cependant, n'ont jamais l'intensité des poussées primitives.

Cette méthode présente quelques inconvénients qui rendent son emploi difficile dans la pratique courante. Elle nécessite d'abord un examen minutieux de la sensibilité du sujet. Il faut par des épreuves cutanées déterminer quel est l'allergène en cause et rechercher la réaction de PRAUSNITZ et KÜSTNER avec la sérum; car ne donnent des résultats favorables que les sujets holo-allergiques c'est-à-dire ceux qui ont l'anticorps spécifique dans le sang. Les sujets dermo-allergiques ne sont pas améliorés par ce procédé. Enfin les injections doivent être pratiquées avec une très grande prudence car une dose un peu trop forte déclenche facilement des phénomènes de choc.

## V.

Les méthodes qui ont pour but de *modifier le terrain allergique* et d'améliorer ainsi l'eczéma sont nombreuses et variées. Depuis assez longtemps ont été recommandées dans l'eczéma du nourrisson: l'auto et l'hétéro-thérapie, les irradiations aux rayons X, infrarouges et ultraviolets. Ces procédés comportent quelques résultats favorables à leur actif; mais ils sont loin d'agir dans tous les cas. Leur effet n'est du reste le plus souvent que temporaire. Ils ne constituent donc pas le traitement idéal de l'eczéma.

De même, les injections d'extrait splénique, qui dans certaines formes d'urticaire et d'eczéma de l'adulte ont fait leur preuve, n'ont abouti qu'à des échecs dans l'eczéma du nourrisson.

*Un principe nouveau a été introduit dans la thérapeutique de cette affection par l'emploi des vaccins microbiens.* P. WORINGER vient de rapporter les résultats extrêmement favorables qu'il a obtenus avec le vaccin B. C. G. L'idée de se servir de ce bacille tuberculeux atténué pour modifier le terrain allergique a son origine dans une observation de guérison rapide d'un eczéma chez un nourrisson au moment précis où il a subi une contamination tuberculeuse.

Il était tout indiqué d'essayer si l'infection expérimentale, inoffensive, par le B. C. G. a le même effet. Sur 35 nourrissons eczémateux vaccinés au B. C. G. par voie sous-cutanée, qui ont pu être suivis pendant un temps suffisamment long, 15 ont vu disparaître l'eczéma immédiatement après la vaccination et sont restés indemnes. 10 ont eu quelques poussées durant le mois qui suivit la vaccination puis furent définitivement guéris; chez 5 des poussées se produisirent encore pendant deux mois, puis la guérison s'établit. Cinq seulement ont gardé de l'eczéma plus de deux mois après leur vaccination, mais les poussées ont été bénignes, bien moins étendues et moins intenses qu'auparavant, de sorte que, eux aussi, sont nettement améliorés par le traitement. Les résultats se répartissent à peu près également sur les différentes classes d'âge, lesquelles s'échelonnent entre deux mois et deux ans. On constate cependant que les plus beaux succès sont obtenus chez les enfants vaccinés précocement.

La guérison chez les uns est tout de suite complète; les parties eczémateuses deviennent normales, la peau reprenant sa souplesse et son aspect habituels. D'autres gardent encore pendant un certain temps de la rugosité, un peu de desquamation et d'infiltration aux endroits qui auparavant avaient été suintants et croûteux. Les injections de B. C. G. ont été bien supportées par les nourrissons eczémateux.

M. PÉHU également sur 16 nourrissons a obtenu des résultats excellents à l'aide d'un vaccin entérococcique. Il s'agissait d'enfants âgés de 2 à 10 mois atteints d'eczéma commun, soit localisé à la face, soit très étendu. On a pratiqué sur eux une série de 12 injections à raison d'une tous les deux jours. On a utilisé du vaccin entérococcique préparé avec des squames de la peau, elles-mêmes prélevées sur les plaques eczémateuses. On ensemence sur milieu ordinaire de culture. Puis on pratique l'isolement de l'entérocoque sur milieu à l'Esculine. Une amélioration a été obtenue en 3 ou 4 semaines; puis, chez la plupart des enfants, l'eczéma a disparu pour ne plus revenir. La période d'observation prolongée, chez quelques-uns d'entre eux pendant six mois, a été suffisante pour permettre de porter un jugement certain. Sur ces 14 nourrissons, il compte 12 succès. Deux enfants ont résisté; la cure vaccinale a été inefficace bien que répétée trois fois. On n'a pas pu préciser les raisons de cet insuccès.

La vaccinothérapie microbienne semble donc constituer, à l'heure actuelle, le meilleur traitement de l'eczéma du nourrisson. Son action est difficile à interpréter. Il ne peut s'agir d'une influence spécifique du vaccin. Celui-ci n'agit certainement que comme modificateur du terrain. La trophallergie qui représente le terrain sur lequel évolue l'eczéma est remplacée, ou au moins atténuée, par l'allergie aux produits microbiens, laquelle s'installe à la suite de la vaccination. C'est comme si les cellules dermo-épidermiques perdaient leur sursensibilité première à force d'être sollicitées par les antigènes microbiens. Il est vrai que dans le cas de la vaccination au B. C. G. l'effet thérapeutique est généralement obtenu bien avant que l'allergie tuberculinique ne soit décelable par l'intradermo-réaction. D'autre part, les trophallergies ne sont pas entièrement supprimées par les vaccinations;

même après la guérison complète de l'eczéma, la peau continue à réagir aux allergènes vis-à-vis desquels elle s'était montrée sursensible auparavant.

*Le mode d'action de la vaccinothérapie microbienne reste donc encore plein d'inconnus; par contre, son efficacité est indiscutable. Cette méthode constitue, pour le moment, le meilleur traitement général de l'eczéma du nourrisson.*

#### Discussion:

Prof. FEER (Zürich).

Wenn sich die schönen Ergebnisse mit bakteriellen Vakzinen weiterhin bestätigen, so bedeutet dies einen schönen Fortschritt in der Ekzemtherapie. In der Privatpraxis wird sie sich aber schwer durchsetzen. Hier spielt neben der diätetischen Behandlung, und eventuell neben derjenigen der allergischen Diathese, immer noch die äussere Therapie die Hauptrolle. Dabei sei auf die noch nicht allgemein bekannte Behandlung mit Steinkohlenteer (Pix lithanthracis, Coaltar) bei trockenem Säuglingsekzem hingewiesen, das oft besser wirkt wie alle anderen äusseren Mittel.

Dr. EDOUARD CERESOLE (Lausanne) demande si les nourrissons eczémateux traités par M. M. PÉHU et WORINGER avec le B.C.G. étaient soumis simultanément à un régime alimentaire spécial.

A: 6.

### Heredity and Allergy.

By **C. PAGET LAPAGE**, Manchester.

Senior Physician, Royal Manchester Children's Hospital, Lecturer Diseases of Children, Manchester University.

Certain children are notable in that they display symptoms such as asthma, angioneurotic oedema, and other conditions which are usually described under the term allergy. CZERNY's exudative diathesis and COMBY's arthritism are well known. In 1924 (1) I gave a list of the manifestations of the exudative diathesis which I have amplified recently (2).

My object here is to expound the thesis that there are individuals who are inclined to allergy because they inherit a metabolism which may become overloaded and insecure, and thus irritate another endowment, a sensitive autonomic nervous system.

### **Inheritance.**

That heredity plays an important part in relation to allergy is shown by family history, and by the early age at which symptoms become evident.

1) A baby of eight months had curd dyspepsia with chronic diarrhoea, urticaria and seborrhoeic eczema. The mother and the grandmother had had asthma, and there was also a history of eczema in the same branch of the family.

2) In another family, the mother has eczema and tendency to rashes with cineraria flowers. Of eight children, one has hay-fever, another urticaria, another asthma. The last baby has eczema and was allergic to the mother's milk, and the penultimate child had eczema and developed asthma as the eczema disappeared.

3) In one family of ten children, one had milk dyspepsia, two eczema, one croup, one asthma, and one serum sickness. Of the children of the last individual, one had asthma, eczema and urticaria, and the other had angioneurotic oedema. One of the children of the asthmatic had asthma.

4) Another case, aged 8 months, had eczema, and had had acidosis three months before. There had been milk dyspepsia, and the child was very definitely upset if given cod liver oil or orange juice.

5) Another child, aged seven years, had mucous colitis, urticaria, acidosis, and a tendency to catarrh and sneezing. Oatmeal and malt and milk all very definitely upset her digestion, causing furred tongue and loss of appetite. Her father had asthma, her mother eczema, and her sister had eczema.

6) In another family, the father has eczema and asthma. Three older children have asthma. The penultimate baby had eczema and asthmatic wheezing, milk dyspepsia and intolerance of cod liver oil. The last baby of the family was, I believe, saved

from eczema by our keeping the mother off milk fats during pregnancy and also during lactation, which was successfully carried out for nine months.

These histories show, I think, both the hereditary tendency to allergic sensitization and the inheritance of a metabolism which readily becomes overloaded and irritated. The presence of sensitization symptoms at a very early age does not necessarily mean that they are hereditary. They may arise from an intra-uterine sensitization of the infant by irritating body fluids of the mother, but even then the diathesis which can be so sensitized is inherited.

#### **Allergy: Metabolism & Autonomic Nervous System.**

Metabolism affects the composition of body fluids. Metabolic disturbances may be due to deficiencies or irritations both innate and acquired through misuse such as hypochlorhydria, liver dysfunction, including chronic maldigestion of fat with circulation of fatty acids, abnormalities in water absorption and retention, defects in colloid assimilation and especially in protein metabolism. The breaking down of absorbed protein and its rebuilding into the individual's own special protein may be disturbed in allergic individuals. Colloido-clasia (3) occurs and histamine-like bodies may be produced, especially in the skin and mucous membranes, giving rise to allergic reactions.

Abnormal body fluids may irritate and undernourish the nervous tissues. This may disturb the autonomic nervous system which is closely related to the ebb and flow of tissue fluids, to changes of blood pressure, secretory activity of glands, notably endocrine glands, contraction of tubes as found in asthma and peristalsis, and skin alterations, such as flushing, paling, sweating and oedema and to the expression of the emotions — laughing, crying, weeping, elation, and depression.

Again, allergic symptoms, being chemical, metabolic and internal as distinguished from external disorders like infections may be interchangeable and come and go suddenly. Thus, eczema may be relieved by the appearance of asthma as in case 2,

or asthma may be relieved if another allergic condition like mucous colitis occurs.

Further, if an exanthemal infection takes place, metabolism is disturbed and allergic symptoms usually disappear, as they may also do when a depletory condition like diarrhoea arises.

Again, if a child is taken into hospital or nursing home and put under conditions which lessen the physical and mental stress and the likelihood of unsuitable diet, metabolism and the autonomic nervous system are soothed and allergic symptoms often disappear.

Finally, there is the distinct tendency to the development of a system habit (conditioned reflex) so that with constant repetition very little provocation and sometimes only psychical provocation is needed to produce the manifestations. These system habits are undoubtedly referable to metabolism and the autonomic nervous system.

#### **Autophilic and Autopathic Individuals.**

These points are sufficient to make us realise the importance of the autonomic nervous system in the production of allergic manifestations and showing as they do the internal and autonomic nature of allergic changes, have led me to suggest a new name for exudative children. I now call them autophils, because they have an insecure internal metabolism and a sensitive autonomic nervous system, and if they have developed allergic symptoms I call them autopaths. We have parallel words in spasmophil and hydrophil, neuropath and psychopath.

Physically autophils (potential allergies) are pallid and show dark circles under the eyes. They are of the lean, catabolic type, and though pale they are not necessarily anaemic. After age allows them to be classed they tend to be schizoid rather than pyknic. They often have good appetites at first, but tend to overload metabolism, and thus produce liverish disturbance with furred tongue and loss of appetite; constipation, rough patches on the skin, and intermittent deposits of urates. Certain foods such as milk fat, rich vitamin preparations, cod liver oil, bananas,

and citrus fruits may not agree, and if forced may help materially to overload the internal metabolism with fatty acids. Concentrated drop preparations may suit better. Very bracing climates and east winds may have a similar adverse effect. Resistance to infections is lowered, thus giving rise to catarrh in the nasal, bronchial or intestinal areas and perhaps to infected glands.

Mentally autophils are emotional, sensitive, excitable, and keenly interested. Mental stress may lead to irritability, moodiness, worrying, meticulousness or other similar signs of nervous overstrain.

#### **Sensitization.**

I hold that provocative irritation of metabolism by food-stuff (cases 4—5—6) makes allergy more likely and prepares the way for sensitization by foreign proteins, which it must be noted may include those from bacteria in a septic focus as well as those from animals, pollens etc.

Once sensitized, autopathies are liable to milk dyspepsia, urticaria, eczema, hay-fever, angioneurotic oedema, asthma, cyclical vomiting, bilious attacks, gout, seborrhoea, erythema, geographical tongue, mouth ulcers, colitis, spastic colon, croup, convulsions, motion sickness, orthostatic albuminuria, paroxysmal hæmoglobinuria.

To sum up, allergy is a state of sensitization in which the system shows certain habit reactions to certain foreign metabolic irritants usually protein in nature. These reactions are dermal, vascular, hæmic, respiratory, digestive, renal, arthritic, cerebral or cardiac, according to the individual and to local irritation, whether traumatic and infective and chemical, the last being usually the production of histamine-like bodies. Allergy tends to develop in autophilic individuals who have usually inherited an irritated and unstable metabolism and an excitable autonomic nervous system. Autophilic individuals may remain unsensitized and in good health, or may become sensitized and develop into the autopathic type.



### References.

1. LAPAGE, Proc. Roy. Soc. Med., 1924, XVII, 23.
2. —, Lancet, June 24 th, 1933, 1374.
3. PENDE, N., Constitutional Inadequacies (Lea & Febiger, Philadelphia). 1928, p. 99.

A: 7.

### Acrodynie infantile et intradermo-réaction.

G. BLECHMANN, H. MONTLAUR et Mlle A. LECONTE, Paris.

Au début de l'année 1932, la modalité de la desquamation épidermique au niveau des mains, dans deux cas typiques d'acrodynie infantile (Pink Disease), nous avait incités à rechercher par les intradermo-réactions, l'origine infectieuse possible de l'affection.

Nous avons communiqué à la *Société de Pédiatrie* (24 mai 1932) les résultats de nos premières recherches. Actuellement nous en possédons 5 observations.

Chacun des petits malades a reçu au niveau de l'avant-bras, en intradermo-injection:

I goutte d'eau physiologique;

I goutte de vaccin antistreptococcique de l'Institut Pasteur (et plus récemment d'une anatoxine antistreptococcique).<sup>1</sup>

I goutte de vaccin antistaphylococcique de l'Institut Pasteur.

Les réactions ont été suivies à partir du 3<sup>ème</sup> jour jusqu'au 8<sup>ème</sup>, afin de ne pas considérer comme intradermo-réaction positive un érythème fugace dû aux albuminoïdes contenues dans les vaccins.

*Cas I.* G. T. Il concerne l'aîné des deux frères que nous avons présentés à la *Société de Pédiatrie* (18 mars 1933) et qui sont atteints tous deux du syndrome de SWIFT-FEER. Cette ob-

<sup>1</sup> Avec une aiguille à intradermo donnant environ C gouttes au cm<sup>2</sup>.

servation est sans doute la première authentique d'acrodynie familiale (tout au moins en France).

En mars 1932, à l'âge de 18 mois, l'intradermo-réaction au streptocoque s'est montrée fortement positive après le 8<sup>ème</sup> jour. Celle au staphylocoque était positive, mais beaucoup moins marquée.

Une 2<sup>ème</sup> intradermo au streptocoque pratiquée 15 jours après la première s'est encore montrée fortement positive.

Le 11 février 1933 chez cet enfant, non guéri de son acrodynie, âgé de 2 ans  $\frac{1}{2}$ , nous pratiquons une intradermo-réaction avec l'anatoxine antistreptococcique 1/10<sup>e</sup>. Au bout de 3 jours elle est fortement +.

Le 18 février 1933, une seconde I. D. faite avec l'anatoxine au 1/5<sup>e</sup> donne, au bout de 3 jours, un nodule induré moins important que le premier, mais cependant très net.

*Cas II.* Chez D. T., âgé de 20 mois, frère du précédent, nous pratiquons le 18 février 1933 une I. D. avec l'anatoxine antistreptococcique au 1/5<sup>e</sup>.

On constate un nodule positif le 22 février.

Les deux frères n'habitent pas Paris, il nous a été impossible de poursuivre davantage ces investigations.

Les I. D. n'ont exercé aucune action sur l'évolution de la maladie.

*Cas III.* Chez un acrodynique âgé de 22 mois, c'est l'intradermo au staphylocoque qui a marqué le maximum de positivité; celle au streptocoque était +, mais moins fortement.

Aucun des trois enfants ne présentait de lésion cutanée en rapport apparent avec le streptocoque ou le staphylocoque.

L'I. D. témoin n'a donné lieu à aucune réaction.

*Cas IV.* Il s'agit d'un nourrisson de 22 mois atteint d'une acrodynie typique avec aspect succulent des extrémités et prurit incessant. Signalons que l'enfant présentait également du prurigo. Il ne fréquentait la consultation de l'hôpital que très irrégulièrement.

Le 3 mars 1933, deux intradermo-réactions sont effectuées avec les vaccins antistreptococcique et antistaphylococcique de l'Institut Pasteur.

Les résultats sont les suivants:

Strepto = +++ après 5 jours; ++ après 7 jours

Staphylo = ++ après 5 jours; + après 7 jours

Témoin = 0.

Au moment de la vérification, l'œdème est très atténué et le prurigo a disparu.

Le 10 mars 1933, l'enfant revient en proie à un prurit intense.

On pratique une 2<sup>ème</sup> I. D., cette fois avec l'anatoxine antistreptococcique au 1/10<sup>e</sup>: après 4 jours, on constate l'existence d'un petit nodule (comme un grain de millet) induré et rouge vif. Or, l'érythème acrodynique s'estompe dès le lendemain de l'intradermo-réaction. Au bout de 14 jours, le prurit a cessé et l'état général de l'enfant est plus satisfaisant.

Le 24 mars 1933: 3<sup>ème</sup> I. D. d'anatoxine antistreptococcique au 1/5<sup>e</sup>; après 6 jours, l'œdème des membres inférieurs a disparu et l'état psychique s'est très sensiblement amélioré.

### Conclusions.

Nous nous garderons, pour l'instant, de tirer de ces faits des conclusions précises; ils méritent cependant d'être retenus, car ils paraissent apporter un nouvel élément en faveur de la théorie infectieuse de l'acrodynie infantile. Il semble que les résultats obtenus sont plus probants avec le vaccin antistreptococcique qu'avec une anatoxine. Peut-être pourrait-on déduire du cas III quelque indication thérapeutique.

Il convient de noter que l'un de nous (Dr. MONTLAUR) dans une série de recherches sur les intradermoréactions à l'entérocoque dans les dermites (dites eczéma) du nourrisson, n'a rencontré qu'*exceptionnellement* une I. D. positive au streptocoque ou au staphylocoque.

Pour compléter ces recherches expérimentales, nous avons prélevé des squames au niveau des membres supérieurs en vue de la recherche du streptocoque, puisque ce sont surtout les intradermo-réactions à ce microbe qui nous ont donné les résultats les plus nets. Ces résultats que M. HAUDUROY a bien voulu confirmer se sont montrés absolument négatifs.

A: 8.

## **Nouvelles recherches sur le B. de la méningite cérébro-spinale sépticémique.**

Par Prof. **COHEN**, Bruxelles.

Je me permets d'insister à nouveau sur les soi-disant méningites du B. PFEIFFER toujours mortelles dont les observations faites dans tous les pays du monde se chiffrent par centaines. En 1909 j'ai pu démontrer que le microbe que l'on trouve dans ces méningites, tant par l'analyse bactériologique du liquide céphalo-rachidien que par l'hémoculture et qui au point de vue morphologique est identique au B. PFEIFFER se distingue de celui-ci par deux caractères bien déterminés:

1) le B. PFEIFFER n'est que peu ou pas pathogène pour les animaux de laboratoire (lapin, cobaye) qu'il ne tue que par intoxication, alors que le B. que j'ai nommé bacille de la méningite cérébro-spinale sépticémique tue ces mêmes animaux en développant chez eux une sépticémie rapidement mortelle.

2) le serum d'un animal vacciné contre le bacille de la méningite cérébro-spinale sépticémique n'agglutine pas le B. PFEIFFER et vice-versa alors que les serums actifs agglutinent leurs microbes respectifs.

Ces caractères différentiels ont été retrouvés par RIVERS en Amérique par KAPSENBERG en Hollande, par SOKOLOVA et KALEGOVA en U. R. S. S. et finalement par FONTEYNE à Bruxelles.

J'avais pu montrer que l'injection intra-veineuse d'une petite quantité de bouillon de sangensemencé de ce microbe détermine une sépticémie rapidement mortelle, et que la virulence augmentait très rapidement par passages successifs sur l'animal.

Injecté sous la peau, ce microbe peut déterminer chez le lapin une cachexie progressive, à laquelle l'animal finit par succomber et j'ai pu trouver à l'autopsie des manifestations purulentes dans le péritoine, dans le péricarde et dans la plèvre en tout semblables aux lésions que j'ai pu trouver dans l'espèce humaine.

Fonteyne (Bruxelles) a repris récemment des études et il a pu provoquer des sépticémies par la voie sous-durémérienne en inoculant des doses ne dépassant pas 1/100<sup>e</sup> c.c.

Il a fait une remarque que je trouve également fort intéressante; c'est que la culture en bouillon-sang semble beaucoup plus pathogène que la culture sur milieu solide diluée dans du serum physiologique et c'est peut être là la cause des échecs obtenus par certains auteurs qui ont eu recours à des injections de cultures qui avaient poussé sur milieu solide.

En tout état de cause ce microbe se trouve dans des péricardites ainsi que l'a vu Duthoit, dans des pleurésies qui toujours se terminaient par la mort. Jaumain l'a retrouvé néanmoins dans une arthrite du coude qui s'est terminée par la guérison.

Récemment furent décrits tant à Bruxelles qu'à Paris des cas d'endocardite lente où l'on retrouve un microbe identique.

Il s'agit donc d'une entité morbide bien caractérisée déterminant presque constamment une évolution mortelle. Qu'avons nous pour lutter contre cette infection? J'avais trouvé déjà en 1909 que le serum actif contre ce microbe pourrait agir à titre préventif contre une infection mortelle; que le serum anti-Pfeiffer n'avait aucune action sur le B. de la méningite cérébro-spinale sépticémique, que même des lapins qui recevaient 2 jours après l'inoculation mortelle, une injection de serum actif pourraient être sauvés; encouragé par ces résultats je demandai à Mr. Bordet l'autorisation de préparer un cheval contre ce microbe.

Les résultats que j'ai obtenus au moyen de ce serum sont absolument concordants avec ceux de Schnyder et Urech: chute de la température, diminution de la purulence du liquide céphalo-rachidien, amélioration de l'état général, malheureusement cette amélioration n'était que passagère et n'empêchait pas l'évolution ultérieure, toujours fatale.

Ces constatations cliniques cadrent d'ailleurs entièrement avec la jolie expérience réalisée par Jaumain: il injecte dans le péritoine d'un cobaye un mélange de microbes et de serum normal de cheval; il obtient par ponction un liquide filant, à peine louche avec peu de leucocytes et très riche en microbes; l'animal succombe

rapidement; par contre, si dans le péritoine d'un autre cobaye il injecte un mélange de serum actif et de microbes, il peut retirer après quelques heures un liquide purulent contenant beaucoup de formes microbiennes phagocytées et peu de microbes libres: l'animal survit. Si alors, onensemence un peu de cet exsudat péritonéal — où le microbe a été en contact avec du serum actif — et qu'on injecte cette culture a un nouveau cobaye après l'avoir préalablement mélangée à du serum actif du cheval, on constate que celui-ci est inopérant; l'animal succombe, comme si les microbes avaient été mélangés à du serum de cheval neuf; il y a donc là un fait d'accoutumance et c'est peut être la raison de l'echec des essais de sérothérapie humaine: les microbes sont d'abord influencés par le serum de cheval actif; ils disparaissent en grand nombre mais certains survivent, pullulent à nouveau et deviennent résistants. Quoiqu'il en soit, c'est du côté de la sérothérapie que nous pouvons seulement diriger nos espoirs: l'unique cheval que j'ai eu à ma disposition n'avait pas été vacciné complètement; il avait du être sacrifié en cours de vaccination et c'est ce serum insuffisant que j'ai eu à ma disposition; peut être que si l'on arrivait à pousser plus loin la vaccination et si l'on avait à sa disposition de grosses doses comme dans la sérothérapie antitétanique, arriverait-on en attaquant ce microbe tant par la voie sanguine que par la voie méningée, à enregistrer un résultat meilleur dans la lutte contre cette terrible infection.

B: 1.

### **Disturbances in Glycogen-Metabolism in Childhood.**

By **S. VAN CREVELD**, Amsterdam.

Some years ago we described a very peculiar disturbance in carbohydrate metabolism in a boy who since his birth had a very large liver. The disturbance was characterized among other things by a chronic hypoglycaemia and ketosis in the fasting condition; after giving carbohydrates no glycosuria occurred. Adre-

naline-injection caused only a slight elevation of the blood-sugar, but a great increase of the ketosis. The boy was sensitive to a small quantity of insulin. Symptoms of hyperinsulinism failed. The glycogen-content of the blood was increased. On different grounds we reckoned with the possibility that the liver of this boy contained an abnormally large amount of glycogen, which, however, was difficult to mobilise. On the results of our investigation of the carbohydrate-metabolism in premature infants we proposed the hypothesis that in our boy we had to deal with the continuation of a foetal condition.

Soon after our publication some cases observed in children were described from the pathological side, in which an enormous enlargement of the liver (and also of the kidney) observed during life proved to be caused by an abnormally large accumulation of glycogen in these organs, which glycogen could only be mobilized with great difficulty. The interest in this «glycogen-disease» has increased since then in pediatric circles, and cases of children affected with such «hepatomegalia glycogenica» were communicated by different authors. The clinical and clinico-chemical symptoms, observed in our case, were confirmed by these authors.

Personally we were able to extend our investigations to a second child, also having an enormous liver and showing about the same deviations in metabolism as our first patient. With the aid of some lantern slides a survey is given of the clinical symptoms and course and of the results of some more recent investigations, performed on both patients. These investigations principally deal with the study of the enzymatic behaviour of the blood of both patients with regard to its own and foreign glycogen; further with the study of the glycogen content of the blood and the properties of the latter in different conditions. — As a result of these investigations we believe that the diagnosis of glycogen-liver and especially the differential-diagnosis with other chronic liver affections can be made by a thorough examination of the blood and of the general metabolism of the patient, without a laparotomy and biopsy of the liver being necessary.

The glycogen-disease may be regarded as a system-disease, in which the abnormal accumulation of glycogen may occur in

different organs and be combined with a hypertrophy of these organs. From a pediatric point of view it is important that such a hypertrophy caused by accumulation of glycogen may also exist in conditions such as: so-called idiopathic hypertrophy of the heart, and congenital hypertrophy of the pyloric muscle. According to our experience, the question in how far these conditions may be recognized as such during life by examination of blood and metabolism must be answered in the negative, at least provisionally, though the glycogen found in these organs after death, shows the same properties as that of the liver in cases of glycogen-liver.

#### Discussion:

Dr. BENJAMIN KRAMER (New York).

Spontaneous persistent hypoglycaemia with hepatomegaly is a rare clinical syndrome in children. Dr. VAN CREVELD has shown that this may be associated with the accumulation of enormous amounts of glycogen in the liver and to a lesser degree in other organs and that this is probably due to interference with glycogenolysis. The following case shows that a similar picture may be present with marked diffuse fatty infiltration of the liver, a result which is probably due to interference with glycogenesis or glycogenolysis. The patient was a female infant 3 months of age. She was first brought to the out-patient clinic because she gained weight very slowly and had a large abdomen. The latter was found to be due to a large liver, the edge of which was firm and the surface smooth. The infant could not hold its head up and even after several months observation could not sit up. The anterior fontanelle was large and full but not tense but the head was not large in proportion to the chest. Each little finger had a supernumerary digit and physical examination was otherwise negative.

Examination of the blood revealed a blood-sugar of about 30 mg<sup>o</sup>/<sub>100</sub> which rose to a maximum of about 100 mg after ingestion of 50 gm of glucose. The injection of adrenalin had no effect upon the blood-sugar which remained at the low starvation level. Lactose ingestion similarly was without effect upon the blood-sugar. The child took food well, had good bile-stained stools and was never jaundiced. Random samples of urine showed neither sugar nor ketone bodies.

The infant developed a bronchopneumonia from which it recovered after several weeks. It was discharged from the hospital but returned a few weeks later with severe convulsions that failed to respond to hypertonic intravenous glucose, and the child died.

Detailed autopsy findings will be reported later. The only striking



gross finding was a large fatty liver. No adenoma of pancreatic islet tissue could be found.

It is our tentative opinion that the fundamental defect here is probably an inability to form glycogen. A pancreatic islet tumour with consequent hyperinsulinism was ruled out by the increase in blood sugar after ingestion of glucose. A diet rich in carbohydrate was taken without the development of glycosuria indicating the ability to burn sugar. This fact was further confirmed by the absence of ketone bodies in the urine. Failure to form glycogen would explain the marked fatty infiltration of the liver and the failure of the infant to respond to adrenalin. This case recalls the experiments of MANN on hepatectomized dogs and those of COLLINS, SHELLING and BYRON in which removal of the liver in the first instance, or ligation of the hepatic artery in the second, produced a progressive fall in blood-sugar which adrenalin did not overcome, these animals dying in convulsions.

B: 2.

### **Studies on Fat Metabolism in Infants.**

By **L. E. HOLT, Jr., H. C. TIDWELL** and **C. M. KIRK.**

(From the Department of Pediatrics, Johns Hopkins University,  
Baltimore, U.S.A.)

The attempt has been made to compare different fats both as regards their ease of assimilation by infants and their fate after absorption. Comparative data on absorption are meagre and open to the criticism that factors other than fat have been varied. We have employed a standard basal feeding of fat-free milk in which various fats have been incorporated by homogenization; all feedings were autoclaved; vitamins were supplied independently.

The observations include a study of the effect of other components of the diet on fat retention, and also the effect of alterations in the physical and chemical properties of the fat itself.

I. The *effect of minerals* on fat retention has been studied at 3 levels of mineral intake. The fat was incorporated: 1) in fat-free breast milk to afford a low mineral intake, 2) in fat-free cow's milk and 3) in fat-free cow's milk to which a salt mixture has been added approximately doubling the concentration of each mineral ingredient. Observations made both with butter fat and breast milk fat illustrate the inverse relationship between mineral intake and fat retention.

*Observations on Butter Fat.*

	No. of Experi- ments	Percent of Fat Intake Retained (average)
Low ash diet . . . . . (Skimmed breast milk base)	2	94.8
Medium ash diet . . . . . (Skimmed cow's milk base)	20	89.7
High ash diet . . . . . (Skimmed cow's milk base, plus mineral)	3	81.4

*Observations on Breast Milk Fat.*

	No. of Experi- ments	Percent of Fat Intake Retained (average)
Low ash diet . . . . .	2	96.9
Medium ash diet . . . . .	5	94.4

II. The effect of size of fat particles was next studied. It is generally stated that the fat particles in breast milk are smaller and more uniform than those of cow's milk, favoring fat assimilation. We ourselves have not found significant differences in the size of particles in the two milks; nevertheless it seemed of interest to study fat retention on diets in which extreme variations in the size of the fat globules were produced. Three diets were used: 1) homogenized milk, 2) natural cow's milk and 3) fat-free milk in which the appropriate quantity of fat was supplied in *un*-emulsified form, — being fed by spoon:

*Effect of Particle Size on Fat Retention.*

Diet	No. of Experi- ments	Percent of Fat Intake Retained (average)
Homogenized cow's milk .	12	88.7
Unhomogenized cow's milk	4	88.3
Butter fat unemulsified .	4	94.1

The data show no favorable effect resulting from minute subdivision of the fat particles.

III. The *influence of the volatile fatty acids* in the food fat we have also studied. Cow's milk contains far more of these acids (REICHERT-MEISSL number about 30) than does breast milk (R.-M. number less than 2) and these short chain acids have been thought to be harmful. We attempted to accentuate such effects as these volatile fatty acids might produce by increasing the R.-M. number of butter well beyond the normal figure. This was done in two ways: 1) by adding to butter a distillate of free volatile acids obtained from butter, and 2) by adding pure tributyrin to butter. On neither feeding were clinical disturbances noted. The tributyrin imparted a bitter taste to the milk, so that it was necessary to accustom the babies to it gradually, but once this was achieved it was well taken. The fat retention in these experiments remained within the normal limits and looseness of the stools did not appear.

*Effect of Increasing Reichert-Meissl Number of Butter.*

Feeding used	R.-M. Number of Food Fat	Percent of Fat Intake Retained	R.-M. Number of Stool fat
Average of 20 experiments on butter fat	31.4	89.7	1.7*
H 6 — Butter + free volatile acids . . .	53.1	90.7	
H 7 — Butter + free volatile acids . . .	53.1	84.1	
W 4 — Butter + tribu- tyrin . . . . .	58.0	90.1	9.0
KJ 11 — Butter + tri- butyrin . . . . .	58.0	90.0	3.6

\* Average of 4 experiments.

The low R.-M. number of the stool fat in two instances supports the view that an excess of volatile acids in the stool is to be attributed to the carbohydrate rather than the fat of the diet.

IV. The *influence of length of the fatty acid chain* was studied by comparing two almost completely saturated fats: 1) cocoanut oil (iodine value 8) which contains a considerable proportion of fatty acids with 12 and 14 carbon atoms and has an average

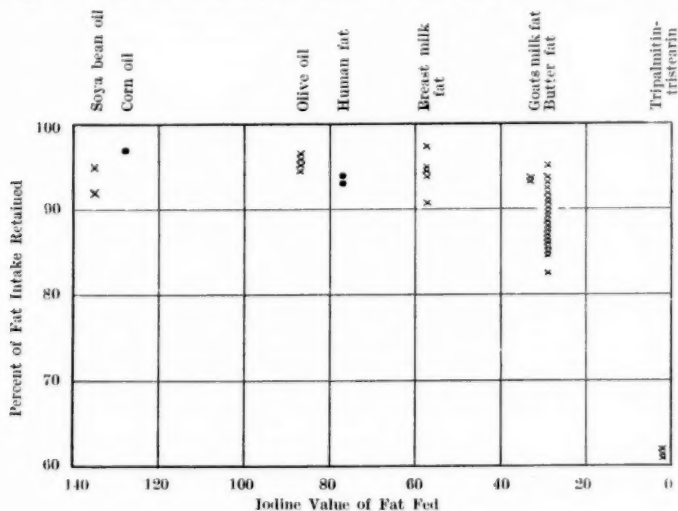
molecular weight of 218, and 2) a mixture of tripalmitin and tristearin (approximately 2 : 1), which had an iodine value of 2 and an average molecular weight of 278. The table indicates that the material containing the shorter chains is more completely absorbed.

*Effect of Length of Fatty Acid Chain.*

Fat Fed	Experiment	Percent of Fat Intake Retained
Cocunut Oil . . . . . (av. mol. wt. = 218)	K 3	80.5
	S 1	94.3
	W 5	91.4
		Av. = 88.7
Tripalmitin-Tristearin (av. mol. wt. = 278)	H 5	61.4
	JJ 2	61.5
	KJ 13	61.6
		Av. = 61.6

V. If a series of fats containing predominantly long chain fatty acids is arranged according to *iodine value* there appears to be a definite relation between absorption and unsaturation, the unsaturated fats being more readily absorbed:

Fig. 1. *Relation between Iodine Value of Fat and Retention.*



It has often been suggested that the higher percentage absorption of short chain fats and unsaturated fats is due to a property they possess in common — a low melting point. From data hitherto available it has not been possible to decide whether the lower melting point or the accompanying difference in the chemical constitution was the factor favoring absorption. We have, however, obtained evidence that in the case of the unsaturated fats it is the presence of double bonds rather than the lower melting point that is significant.

In the process of hydrogenation of highly unsaturated fats, glycerides of elaidic acid are formed which, though isomeric with those of oleic acid and containing also one double bond, nevertheless melt at a comparatively high temperature. By using partially hydrogenated corn oil, on the one hand, and a mixture of tripalmitin and tristearin, on the other, we have been able to compare two fats of practically identical melting point which differed greatly in their content of unsaturated fatty acid. The difference in retention is shown in the table:

Fat Fed	Melting Point	Mean Mol. Weight	Iodine Value	Exp.	Percent of Fat Intake Retained
Partially hydrogenated corn oil (Argos)	56°C	299	50.2	JJ 1 KJ 12	81.5 84.5
Tripalmitin-tristearin	52°C	278	2.4	H 5 JJ 2 KJ 3	61.4 61.5 61.6
					Av. = 83.0
					Av. = 61.5

The results indicate that the presence of double bonds rather than a low melting point is the important factor in fat absorption. The unsaturated fat is far better absorbed in spite of the fact that it has a slightly higher mean molecular weight.

VI. It seemed of interest to determine whether fat absorption is proportional to the total number of double bonds in the fat (iodine value), or whether it is determined by the percentage of fatty acids which contain one or more double bonds. In order to test this point we compared two fats with an identical iodine value, one consisting almost entirely of a one double bond unsaturated fat (a very pure triolein), the other a mixture con-

taining more highly unsaturated fats and saturated fats (made by mixing corn oil and butter). If the determining factor were the percentage of fatty acids containing one or more double bonds, instead of the iodine value, one would expect the pure triolein to be better absorbed than the corn oil-butter fat mixture. The data obtained indicate that such is the case:

Fat Fed	Iodine value	Mean Molecular Weight	Percent unsaturated acids	Subjects tested	Exp.	Percent of Fat Intake Retained
Corn oil-butter fat mixture	83.2	270	58.4	Normal infants	H <sub>0</sub> 6 94.4 KJ 17 86.8	Av. = 84.8
				Small twins	JS 3 76.3 WS 3 81.8	
					Av. = 90.6	
					Av. = 79.1	
Pure triolein	82.0	295	95.4	Normal infants	H <sub>0</sub> 7 96.8 KJ 18 98.2	Av. = 92.4
				Small twins	JS 4 88.9 WS 4 85.6	
					Av. = 97.5	
					Av. = 87.3	

A similar test of this point was made by comparing breast milk fat with a commercial imitation of breast milk fat known as »S.M.A.» fat. Breast milk fat derives its iodine value largely from one-double bond fatty acids of the oleic series, whereas in S.M.A. fat a mixture of somewhat similar iodine value is achieved in part by the admixture of saturated fatty acids with those containing two or more double bonds. The difference in retention is shown in the following table:

Fat Fed	Mean Molec. Wt.	Iodine Value	Percent unsaturated acids	Exp.	Percent Fat Intake Retained
Breast milk Fat	274	57.7	55.	G 5 94.4 G 6 90.9 S 3 97.2 JJ 3 95.1 KJ 4 94.6	Av. = 94.4
				KJ 2 82.5 KJ 15 86.1 JJ 4 89.7	
				S 4 89.5 F 4 88.9 W 8 84.2	
				M 5 81.6 M 6 88.8	
»S. M. A.« Fat	275	46.8	43.		Av. = 86.4

We are inclined to attribute the noticeably poorer absorption of «S. M. A.» fat to the fact that it contains 12 percent more of the saturated fatty acids.

We conclude from our study that the fatty acids with relatively short chains and those with one or more double bonds are more readily absorbed, the lower melting point of the easily absorbable fats appearing to be a mere coincidence.

VII. Our data provide an answer to another disputed question — that of the selective absorption of unsaturated fatty acids when mixed fats are fed. BLOOR<sup>1</sup> has recently criticized the evidence that was supposed to have established this point. It has been generally found that the fecal lipids are more saturated than the food fat, but, as pointed out by BLOOR and by SPERRY<sup>2</sup>, this does not necessarily imply selection on the part of the intestine; unabsorbed unsaturated fat may become saturated during passage through the intestine, and it is also possible that the lowering of the iodine value of the fecal fat may be due to admixture with endogenous fat excreted by the intestine.

Studies we have made on fat-free diets have shown that endogenous fat excretion is comparatively small and that dilution with this appears to be a very inadequate explanation of the lower iodine value of the fecal fat. The second possibility, saturation during passage through the intestine, was tested out in the comparison between pure triolein and the corn oil-butter fat mixture with an identical iodine value. If the double bonds are saturated during passage through the intestine, one would expect to find in both sets of experiments that an identical lowering of the iodine value occurred; whereas if there is no appreciable saturation during passage through the intestine the stool residue on the pure olein diet should still consist of olein — no appreciable drop in iodine value should occur, and one must conclude that the more saturated character of the fecal fat on mixed fat diets is due to selective absorption of unsaturated acid.

The data in the table show a marked contrast on the two

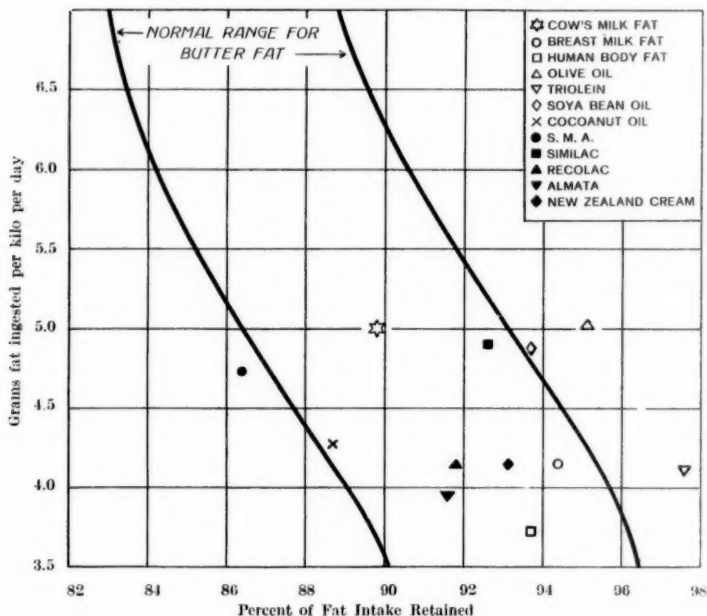
<sup>1</sup> Chemical Reviews. 1925, 2: 268.

<sup>2</sup> W. M. SPERRY, Personal Communication.

Diet	Iodine value of Food Fatty acids	Exp. No.	Iodine Value of Fecal Fatty Acids
Pure Triolein . . . . .	90.6	WS 4	82.5
		JS 4	73.8
		KJ 16	68.5
		WX	74.3
			Av. = 74.8
Corn Oil-Butter Fat Mixture	87.3	WS 3	67.1
		JS 3	52.7
		KJ 17	48.5
		WY	39.3
			Av. = 51.9

different diets: on the pure olein diet, the iodine value of the fecal lipids is only slightly less than that of the food, whereas on the mixed fat diet there is a marked drop in iodine value, indicating that selective absorption is responsible for the greater part of the reduction in iodine value on such diets.

Fig. 2. Average Retention of Various Fats.





VIII. The accompanying graph (Fig. 2) shows our data on the retention by normal infants of particular animal and vegetable fats and various proprietary fat mixtures employed for infant feeding. The relation between level of fat intake and retention is also shown. The points plotted are averages of several metabolism periods. The broad band indicates the normal variations found on cow's milk fat.

It is clear that certain of the olein rich vegetable fats and especially pure triolein give notably higher absorption than butter or even than breast milk fat. All of the commercial fats designed as breast milk fat substitutes are absorbed about as well as butter fat, with the exception of »S.M.A.» which is somewhat less well absorbed.

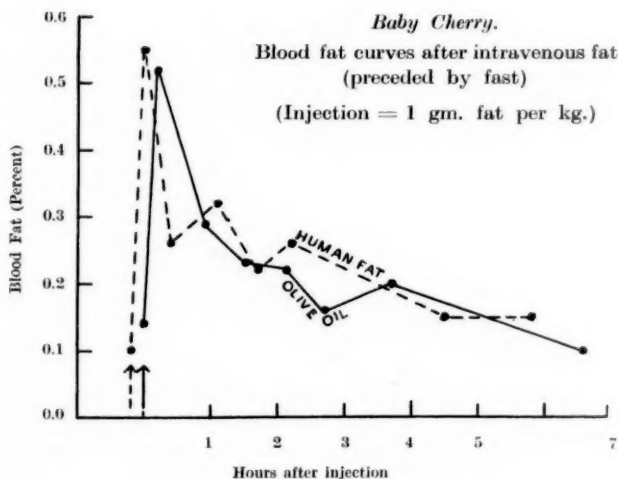
IX. The differences in fat retention on these various fats as shown above on normal infants are not great; for the normal infant it is probably immaterial whether he absorbs 85 % or 95 % of his fat intake. It seemed possible, however, that in subjects who have difficulty in fat assimilation, such as premature infants, the observed small differences might become large differences. A few observations made on premature infants and twins have borne this out, as is shown in the following table:

*Fat Retention in Premature Infants and Twins.*

Subject	Weight	Fat Fed	Length of period (days)	Fat Intake(gms. per kg. per day)	Percent of Intake Retained
Premature DANIELS	2560	Butter	8	7.8	50.8
Premature BUTLER	2550	Butter	5	2.6	63.1
	2830	Human body fat	6	7.0	75.2
	3100	Olive oil	6	7.0	77.9
	3250	Butter	6	6.6	47.7
	2750	Human body fat	6	6.4	73.3
Premature DRUMM	3050	Olive oil	6	5.8	78.9
	3170	Butter	3	5.7	48.4
Twin W. SMITH	3170	Butter	6	5.3	66.2
	3400	Olive oil	4	5.2	91.6
Twin J. SMITH	3450	Butter	6	5.3	77.9
	3730	Olive oil	6	5.1	85.4

X. Passing on to the question of *differences in the behavior of particular fats after absorption*, we have studied this from several angles without finding significant differences. The level at which ketone bodies appear as the dietary fat is increased has, as a rule, been independent of the type of fat fed. A single exception occurs in the case of ethyl esters which give ketosis more read-

Fig. 3.

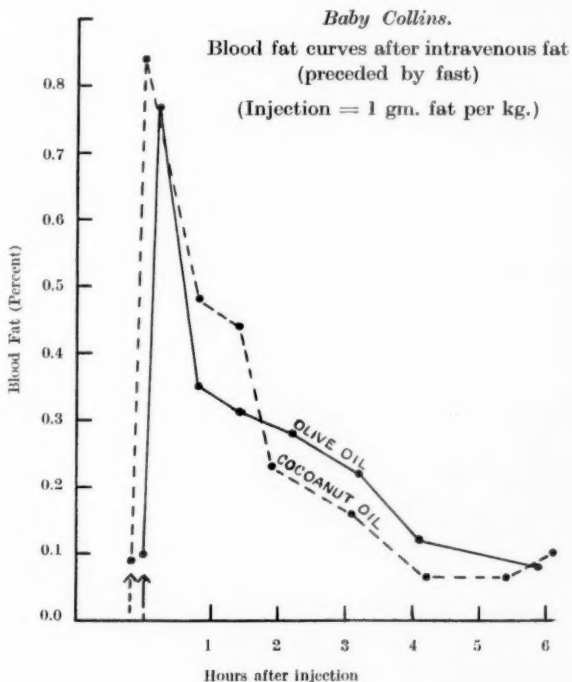


ily, perhaps because of impairment of liver function caused by the alcohol. We have, in collaboration with Dr. H. W. JOSEPHS, studied the increased urobilin output on high fat diets, first noted by GLANZMANN, but have not discovered significant differences between fats. GOAT's milk fat produces no greater urobilin output than do other fats. Lastly we have studied the lipemic curve<sup>1</sup> after intravenous injection of very finely emulsified fats,

<sup>1</sup> Blood fat determinations were made by Mr. R. MYERS, using a modification of the GORTER-GRENDEL micromethod (Bioch. Zeitschr. 1928, 192: 431).

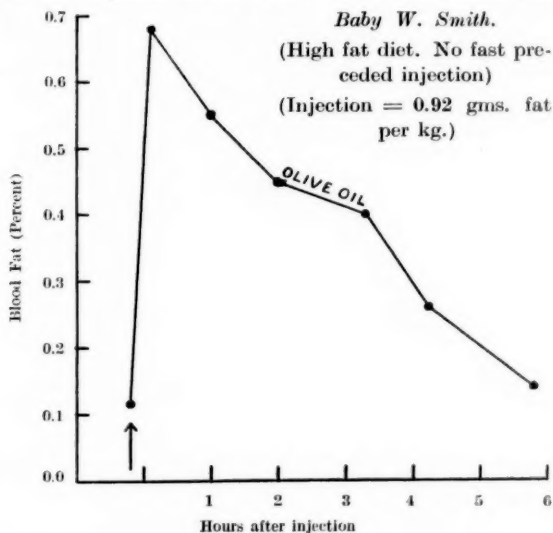
and have been unable to discover differences in the rate of disappearance of different fats from the blood. The rate of removal of fat from the blood shows variations in individual subjects (figures 3 and 4). It is also influenced by the feeding of fat pre-

Fig. 4.



ceding the test (figure 5). It is possible that the similar disappearance rate after different fat injections is due to the emulsifying agent (lecithin) which forms a coating over the fat particles and may itself determine the rate of removal.

The extraction was made with ethyl ether from whole blood samples, air-dried on fat-free filter paper. This procedure extracts all neutral fat and free cholesterol, traces of cholesterol esters, but no phospholipids.

Fig. 5. *Lipemic Curve after Intravenous Fat Injection.*

We feel that the introduction of emulsified fat intravenously is a practical procedure having important diagnostic and therapeutic applications.

B: 3.

### Clinical and experimental Studies in Amyloidosis.<sup>1, 2, 3</sup>

By **H. G. GRAYZEL, M. JACOBI, H. B. WARSHALL,**  
**M. BOGIN** and **B. KRAMER,** Brooklyn, N. Y., U. S. A.

#### Studies in Amyloidosis:

#### A. Clinical experience with the Administration of a Desiccated Liver Preparation.

<sup>1</sup> From The Pediatric Research Laboratory of the Jewish Hospital of Brooklyn, and The Department of Pathology of the Beth-El Hospital Brooklyn, N. Y.

<sup>2</sup> Aided by a Grant from the Committee on Scientific Research of the American Medical Association.

<sup>3</sup> All liver preparations used in these experiments were generously supplied by Livermeal Corporation, Hoboken, N. J., U. S. A.

- B. The Production and Development of Experimental Amyloidosis.
- C. Theoretical explanation of the Nature of the disturbance and its mode of production.
- D. Curative effect of the Liver Product upon experimentally produced Amyloidosis.
- E. Retarding (Prophylactic) Influence of the Liver Product upon the production and development of Experimental Amyloidosis.
- F. Influence of Vitamins upon the Production of Amyloidosis.
- G. Conclusions.

Evidence suggesting that amyloid was being resorbed, obtained after administering powdered whole liver preparation, to a group of patients suffering from this disease as a complication of chronic bone tuberculosis, led us to study the matter experimentally in extenso.

As is well-known, in amyloidosis a characteristic homogeneous material is present in various organs, particularly the spleen, liver, and kidneys. The condition follows prolonged suppurative infection or wasting disease and tends to be progressive even after the inciting disease has been checked in its progress. The increasing accumulation of amyloid interferes with function, produces a slow but progressive atrophy and finally a necrosis of the normal tissue, resulting in death. The few recorded human cases of recovery occurred in instances wherein complete and radical eradication of the suppurative focus had taken place before more than the slightest amyloid changes had occurred. With the administration of a powdered whole liver preparation, we succeeded in causing a recession almost to total disappearance of very markedly enlarged livers and spleens, a total disappearance of ascites, an increase in erythrocyte and haemoglobin content of the blood, and a disappearance of the waxy pallor of cases of amyloid disease complicating active tuberculosis of bones in children.

At one time the disease was considered to be a true degenerative one. More recent investigators regarded it as a metabolic disorder in which the amyloid material was a product of disturbed metabolism which infiltrated or was deposited in the tissues. In order more systematically to investigate the manner of production, formation, development and resorption of amyloid, and the influence of liver preparations and dietary factors upon this process, the following studies were carried out on albino mice, animals in which amyloid can readily be produced.

Groups of 30 to 60 comparable mice were established and placed in separate wooden cages equipped with false bottoms. They were fed upon a stock diet consisting of powdered whole milk and ground white bread in proportion of three to two. Tap water was freely given. Powdered desiccated whole liver forming 10 % of the total diet was given to one group. One control group received no liver powder, while to the diet of another ground beef was added to form 10 % of the total diet. Repeated intramuscular injections of sterilized 5 % aqueous suspension of sodium caseinate (commercially known as nutrose solution and so designated) were given the mice of all the groups in equal amounts.

To determine the possibility of spontaneous resorption of amyloid and the effect of liver preparations upon it, two groups of mice on stock diet were set aside at stated intervals. The mice of these groups thereafter received no nutrose injections. One group was allowed to continue on the stock diet alone. To the diet of the other group powdered whole liver preparation was added to form 10 % of the diet. Animals from both groups were sacrificed at regular intervals, their organs studied for amyloid changes.

To determine the influence of single vitamins and various vitamin combinations two separate studies were conducted. In the first, sixteen groups of mice, each group consisting of 30 mice, were fed on a synthetic diet combined with one or more vitamins. In the second study eight groups of mice were fed on stock diet combined with similar vitamin patterns. The routine

Table I. *The Degree of Amyloidosis in Albino Mice following the Stated Number of Injections.*

Number of Injections	10	17	23	24	29	30	32	35	36	42	45	47	48	50	51	56	57	62	65	66	75	78	89	105
Number of Mice in Group																								
25 mice			††		††		*			**					***									
30 mice					*					**					**									
40 mice							*			*		**			***	****		***				****		
40 mice							††		*	**				***	***	***		**	***	***	****	****		
40 mice				††		††		**									***		***	***	****	****		
40 mice		††	††		*			*				**					***		***	***	****	****		
60 mice	††	††	††		††			*	**				**		***	***	***	****				**	**	

†† No Amyloidosis.

\* Early Amyloidosis.

\*\* Moderate Amyloidosis.

\*\*\* Moderately Advanced Amyloidosis.

\*\*\*\* Advanced Amyloidosis.

Table II. *Resorption of Amyloid under Influence of Stock*

Group	No. of Injections	Pathological Finding at Termination of Injection	Diet During Period of Injection	Diet During Period after Injection
I	20	*—	Stock Diet	Stock Diet
II	20	*—	Stock Diet	Stock Diet and Powdered Liver
III	30	*	Stock Diet	Stock Diet
IV	30	*	Stock Diet	Stock Diet and Powdered Liver
V	40	**	Stock Diet	Stock Diet
VI	40	**	Stock Diet	Stock Diet and Powdered Liver

\*— Precursory Amyloid Changes.

\* Early Amyloidosis.

\*\* Moderate

procedure for the production and pathologic study of amyloidosis was carried out in both groups.

All animals to be sacrificed were injected with 0.5 c.c. to 1.0 c.c. of 10 % aqueous solution of Congo red, the injection being made into the right lateral tail vein. Successful injection is indicated by an almost immediate diffuse bright pink-red coloration of the entire tail, followed within a few seconds, by a similar appearance in the ears. The mice were killed half hour after an injection, the liver, kidneys and spleen immediately removed, fixed, sectioned, and stained lightly with nuclear stains. Any amyloid present was stained by the intravitaly injected dye, as demonstrated by SMETANA, JAFFE and ourselves in previous experiment.

### Discussion.

Invariably on the stock diet definite evidence of amyloidosis was obtained with 30 to 32 inoculations and became more striking and marked with successive injections.

In the earliest stages, the amyloid appeared as radially-arranged crystalline masses within the wandering macrophages, and in the phagocytic fixed tissue cells, the littoral and reticular



*Diet and Stock Diet containing Powdered whole Liver.*

Pathological Finding at Different Periods of Time After Cessation of Injections						
1 month	2 months	3 months	4 months	4½ months	5 months	5½ months
*	*	*	*			*—
*	*	*	*—			+
*	*	*	*	*	**	
*—	+	+	*—	+	+	
**	**	**	**	**		
*	*	*—	+	+		

Amyloidosis.      Groups I, III, V — untreated.      Groups II, IV, IV — treated.

cells of the spleen, and the Kupffer cells of the liver. At a considerably later period, similar crystals were found within the swollen and proliferated and fused glomerular endothelial cells of the kidneys. As the number of injections was increased, the intracellular amyloid increased in amount. It assumed a deeper red tint. It progressively lost its crystalline character, changing to an homogeneous, glassy appearance. The first evidence of this appeared in the central portions of the deposits. At the same time necrobiotic nuclear changes appeared in the cells. The cells fused. The amyloid finally appeared as homogeneous masses, showing no cellular structure. These became continuous with the extracellular masses that had meanwhile developed. The final picture was one in which, depending on the number of injections administered, the visceral parenchyma was markedly compressed and atrophic between these masses, or was wholly replaced by the amyloid. The process made its first appearance in the spleen. Following this, the liver was involved, and then the kidney, (only to a far lesser extent and after a considerable lapse of time). The process progressed at a much more rapid rate in the spleen than in the other organs. Eventually other organs were involved in the process (see table I).

It was the number of injections and the duration of the ad-

ministration of the material, and not the quantity introduced at each injection that influenced this pathological process. Whether 0.2 c.c. or 1.0 c.c. of the solution was used, the rate of production of this condition was the same. This was also observed by JAFFEE.

It may be added here that we were unsuccessful in producing amyloidosis in the albino rat even after 138 injections of the 5 % nutrose solution in amounts as large as 5.0 c.c. per dose. This difficulty was encountered by others.

After the cessation of the injections, spontaneous resorption of amyloid in albino mice, was noted only in the animals belonging to the group that had received very few inoculations and had shown only the precursory or the earliest evidences of amyloidosis (see table II). Those showing very definite signs of this condition failed to reveal any histological evidence of retrogression. Furthermore, although the administration of the inciting agent was stopped, once definite amyloidosis set in there occurred apparently an accentuation of this disease process. After a varying period of time elapsed, there was noted more marked and more extensive microscopic evidence of amyloidosis.

On the other hand, the mice of the group to whose diet powdered liver had been added showed a progressively marked diminution in and final total disappearance of amyloid even in animals which had originally presented evidence of moderate amounts of amyloid both clinically and pathologically. Such results were uniformly obtained even after the mice had received 40 injections of nutrose. Total absence of any traces of amyloid was apparent in their organs after 4 months of liver treatment.

The early localization of amyloid material in the wandering and fixed cells of the reticulo-endothelial system in the spleen and liver, shows an interaction which calls for an explanation. The intracellular inclusion of amyloid by the wandering macrophages and in the phagocytic fixed tissue cells of the spleen and liver indicated phagocytosis by these cells of the circulating toxic protein. For a time these cells take increasing amounts of this material until they are no longer able to take any more. The hypertrophy and hyperplasia of these cells cannot occur indefinitely. A point is reached when the cells become exhausted and

Table III. *Influence of Diet and Dietary Factors and Ingested Chemical Substances upon the Production of Amyloidosis.*

Number of Injections	Stock Diet	Adequate Diet <sup>a</sup>	Stock Diet and Liv. meal	Stock Diet and Ground Beef	Stock Diet and Liver Extract No. 343	Stock Diet and Liver Extract No. 55	Stock Diet and Cholesterol	Stock Diet and Sodium Acid Phosphate	Stock Diet and Sodium Bicarb
11						++			
15	†							†	
18									
20	++							+++	
21						++		+++	
23						++			
24					†		†		
27									†
30									
31					†		†		
32	*		†	*					
33		*							
35									
36	**			*					
39					†		**		
42	**	†	†	**					
43									
46					*		**		
47		†							
50									
56	***	†	*-	***	**				
57									
62		*-	*-	***					
66			*	****					
78			*	****					
80		*							
85		**							
105			**	****					

† No amyloidosis.

\*- Precursory changes of amyloidosis.

\* Early amyloidosis.

\*\* Moderate amyloidosis.

\*\*\* Moderately advanced amyloidosis.

\*\*\*\* Advanced amyloidosis.

unable to cope with the increasing demands. Phagocytosis cannot keep pace with the continued supply of newly liberated toxic protein. Supersaturation of this protein occurs.

However simple precipitation of the material will not explain

Table IV. *Summary of Pathological Findings in Albino*

No. of Injections	Synthetic Diet	Synth. Diet + Vit. A	Synth. Diet. + Vit. B.	Synth. Diet + Vit. C	Synth. Diet + Vit. D	Synth. Diet + Vit. A and B	Synth. Diet + Vit. A and C
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)
18	‡	*—	‡		‡		
20							
21							
23				‡		‡	‡
24	‡	*	‡				
25							
26							
27							
31							
33							‡—
34		**					
36						‡ ‡ ‡	
42							
45							
53							
67							

Code: ‡ = No Amyloidosis.

\*— = Doubtful Amyloidosis.

\* = Early

the failure of generalized deposition of amyloid in all the tissue crevices, and the occurrence of this deposit about the reticulo-endothelial cells. A more probable explanation may be that the exhaustion, death and disintegration of the phagocytized cells liberate ferments, enzymes or other chemical substances which are necessary for the precipitation and deposition of the amyloid. It is more than a coincidence that the extracellular amyloid is observed just about the time that the phagocytized cells begin to disintegrate. Consequently the united homogeneous masses of amyloid are formed from the amyloid material in the cells, and outside the cells, plus the disintegrated cytoplasm of the phagocytic cells. It may be that the powdered liver influenced the continued hyperplasia and heightened the functional activity of the fixed tissue phagocytes thereby bringing about the re-sorption of the already formed amyloid. As a corollary, it may be that the hyperplasia so accomplished restored the protein metabolism to its normal level, preventing any further metabolic

*Mice on Synthetic Diet and Combinations of Vitamins.*

Synth. Diet + Vit. A and D	Synth. Diet + A + B + C	Synth. Diet + A + B + D	Synth. Diet + A + C + D	Synth. Diet + B + C	Synth. Diet + B + D	Synth. Diet + B + C + D	Synth. Diet + D + C	Synth. Diet + A + B + C + D
(H)	(I)	(J)	(K)	(L)	(M)	(N)	(O)	(P)
+			+		+			
+			+		+	**	+	+
+		+	+	+	+			
	+							
+			+				+	+
	+	*		+				
			+		+		+	+
							+	+
							+	+
							+	+
	+							
	+							
	+							
	+							
	+							

Amyloidosis.

\*\* = Moderate Amyloidosis.

distortion and formation of amyloid within the reticular system. At all events the results indicate the possibility of causing amyloid to be resorbed even when it is present in moderately large amounts.

The influence of powdered liver, cholesterol and various liver extracts is indicated in table III. It will readily be seen that powdered whole liver exerted a markedly retarding effect on amyloid production, this substance not being found definitely before the 66th injection of nutrose had been administered; ground beef, cholesterol, and two liver extracts showed no apparent retarding influence.

Reference to table IV shows the effect of vitamins on amyloid production. Striking retardation was noted when combined vitamins A and B were added to the stock diet, effects comparable to the use of powdered whole liver.

The albino mice on the synthetic diet, without or with one or more vitamins, did not survive a sufficient period of time to

determine the influence of the accessory food substances on the production of amyloidosis. Practically all of them died before 30—35 injections were given. The combination of the injections of sodium caseinate suspension and an unsuitable diet made maintenance of life impossible. Their period of life varied from 31 to 54 days, as contrasted with that of the control animals, i. e., the uninjected, who lived from 62 to 111 days. Further-

Table V. *Summary of Pathological Findings in Albino Mice on Stock Diet and Combinations of Vitamins.*

No. of Injections	Stock Diet (Group A)	Stock Diet + Vit. A (Group B)	Stock Diet + Vits. A and D (Group C)	Stock Diet + Vit. D (Group D)	Stock Diet + Vit. B (Group E)	Stock Diet + Vits. A and B (Group F)	Stock Diet + Vits. B and D (Group G)	Stock Diet + Vits. A, B and D (Group H)
24		++	+	*	+	++	*	++
30		++	*	++	**	++	*	++
32	*							
35		*		+	*	+	***	
36	**							
42	***							
43		**	***	*	***	++	***	*
50			**	***	***	++		+
56	****		***				***	
57		***	***			+		
65		****	***					
75					****	***	***	

Code: † = No Amyloidosis.

\* = Early Amyloidosis.

\*\* = Moderate Amyloidosis.

\*\*\* = Moderately Advanced Amyloidosis.

\*\*\*\* = Advanced Amyloidosis.

more, although the synthetic diets were inadequate under the established conditions, there was no evidence of early amyloidosis and therefore of an acceleration of onset of this disease.

Only the mice in two groups (one receiving synthetic diet plus vitamin A and B, the other synthetic diet with additions of vitamins A, B and C) lived beyond the above stated period of time. These animals did not show amyloidosis after 42 and 67 injections respectively. Both of these groups had 2 accessory substances in common, i. e., vitamins A and B. This finding,

duplicated in the second part of this paper, must be considered of some significance, and not one of mere coincidence.

If we summarize some of the studies of the function of vitamins A and B, we may say that deprivation of A and B leads to functional and structural changes in various organs including the spleen, liver and kidney, hemopoietic tissue and lymphoid tissue. In addition, various metabolic disturbances are produced, such as decreased oxidation, loss of the power of synthesis and storage of digestive products. Furthermore, there occurs a decreased response to the introduction and elimination of toxic material with early death of the fibroblasts, endothelial cells, etc.

The various investigations deal with disturbances produced by the absence of the vitamins from the diet. It is possible that the supply of these two vitamins in large amounts may not only cause a restoration to optimal normal conditions, but also an enhancement of all these normal physiological processes.

Amyloidosis may be considered as a severe and prolonged disorder of endogenous protein metabolism. The abnormal destruction of tissue protein results in the production of chemical fractions which are not readily metabolized to a form which can be utilized or eliminated with ease. Failure of disposal of these products at a rate at which new ones are formed, results in their deposition in the tissues.

It may be said therefore that an animal under such conditions is under a strain, and must mobilize all its resources for coping with this disease. To the extent to which it can obtain maximal and optimal function of all the available agents, to that degree is it successful in meeting the disturbance. In that measure will it retard or prevent the formation of amyloidosis. The presence of moderate amyloidosis indicates that the organism has been overwhelmed.

An explanation which may account for the retarding influence of vitamins A and B upon the formation and production of amyloidosis may be suggested. Vitamins A and B play an important rôle in certain general metabolic processes, and the satisfactory function and growth of organs (as the spleen and liver), and tis-

sues, (such as the hemopoietic and mesenchymal tissue). Amyloidosis is a metabolic disease in which the reticulo-endothelial cells participate. Consequently, an animal will deal the more successfully with a disorder when it receives adequate amounts of food factors which are necessary for satisfactory metabolism and function of tissues concerned in this disturbance.

At this point it may be noted that an inadequate diet, and diets lacking all or one or more vitamins, did not accelerate the production of amyloidosis. Apparently, a minimal number of injections, are required, and a certain period of time must elapse before amyloidosis sets in. It seems further that amyloid-like or precursory amyloid changes may be taking place without more than suggestive fixed and wandering cellular morphologic changes in organs being apparent. When, however, an apparent threshold, possibly the resultant of the defence-enhancing factors for the reticular system and the metabolic disturbance, is exceeded, the amyloid suddenly becomes visible in large amounts without going through the progressive phases of its usual morphogenesis.

#### Summary.

1. The method of production of amyloid is described briefly.
2. Powdered whole liver added to the diet markedly retards the formation of amyloid.
3. A similar effect is produced by the addition of vitamins A and B in combination to the diet.
4. Cholesterol, two liver extracts, and ground beef exert no such effects.
5. Powdered whole liver added to the diet brings about the resorption of previously formed amyloid already deposited in the organs in moderate amounts.
6. The rôle of the reticulo-endothelial system in the production of amyloidosis is briefly discussed.
7. The inter-relation of the powdered whole liver and the reticulo-endothelial system in the resorption of amyloid is suggested and discussed briefly.



B: 4.

### Basal Metabolism in Children with Splenomegaly.<sup>1</sup>

By ANNE TOPPER, M.D., New York.

My attention was first called to a possible association between an enlarged spleen and an increased basal metabolic rate while studying some cases of recent hepatic disease with icterus. In this condition the basal metabolism was found to be lowered in ten cases recently reported by SCHICK and TOPPER (1). Three cases, however, were found to have an increased basal metabolic rate, even though the temperature was normal, and there were no apparent signs of hyperthyroidism. In looking for the possible cause of the increased metabolism, it seemed that these three cases differed from the other ten only because they had a splenomegaly, while the others had a normal spleen. They were studied over a long period of time, and it was found that when the spleen became normal, the basal metabolism fell to a normal level.

The next case that suggested a possible relationship between an enlarged spleen and an increased metabolism was that of a child with chorea, who during a course of nirvanol therapy suddenly developed an enlarged spleen with icterus, probably a toxic effect of the drug. His basal metabolic rate, which had decreased to minus 24 % under the influence of the drug, suddenly rose to plus 10 % coincident with the splenic enlargement, and the icterus. His temperature remained normal, and within a week, the spleen became normal, and the basal metabolism coincidentally fell to minus 2 %.

The question suggested itself: is an enlarged spleen usually associated with an increase in the basal metabolic rate? With this question in mind, basal metabolism tests were made in every case of splenomegaly, no matter of what origin. This study does not include those cases of passive congestion of the spleen that occur for example with cardiac disease. It was thought that in

<sup>1</sup> From the Pediatric Service of Dr. BELA SCHICK, Mount Sinai Hospital New York City.

such conditions, the fact of a damaged heart might introduce other factors which might themselves affect the basal metabolism.

The present paper reports the results of this study. This must be considered a preliminary report, in view of the fact that the problem is a large and interesting one, and that there is nothing in the literature that could be found with which to compare these results. The subject of the function of the spleen, although it has been illuminated by many eminent workers, still remains largely in the realm of speculation.

To date 26 children with splenomegaly in various diseases have been studied. These together with some control cases of similar diseases but with normal sized spleen are reported in this paper.

The discussion of the results falls into four groups:

- 1-Basal Metabolism in Diseases of the Blood,
- 2-Basal Metabolism in Diseases characterized by Icterus,
- 3-Basal Metabolism in Malignancy,
- 4-Basal Metabolism in the Afebrile Stage of Infections.

1. Diseases of the Blood: This group includes 9 cases of leukemia, 2 cases of hemolytic icterus, 1 case of thrombocytopenic purpura, 1 case of Banti's Disease, 1 case of severe Nutritional Anemia, and 1 case of Aplastic Anemia.

There have been quite a few studies of the basal metabolism in Leukemia. Most authors find an increased basal metabolic rate, in this condition, but they differ as to the cause of the increase. GRAFE (2) was the first to point out a high metabolism in this condition, which he thought proportional to the severity of the disease. He suggested the importance of the *immature cells* as the chief causative factor in the increased metabolism. GUNDERSON (3) also found a relationship between the immature white cells and the basal metabolism, although he points out many striking exceptions.

MCALPIN and SANGER (4), and STOLZ and POLLITZER (5) found a relationship between the *total leucocyte count* and an increase in metabolism. MURPHY, MEANS and AUB (6) could not establish this relationship.

RIDDLE and STURGIS (7) thought that the level of the basal metabolism depends on both factors — total leucocyte count and the number of immature white cells.

EPPINGER (8), ISAACS (9), WANDE (10), MUSSER and ED-SALL (11), found a relationship between an *increased uric acid excretion* and the increased basal metabolism. GRAFE (12), STEJSKAL and ERBEN (13), and RZENTKOWSKI (14), deny this relationship.

Occasionally a normal metabolic rate is found in Leukemia. BOOTHBY and SANDIFORD (15) report two such cases. In the 9 cases reported here, one, case 4, had a constantly normal basal metabolism, and 8 cases had an increased metabolism. Of these 8, cases 7 and 8 had a normal metabolism on admission, but later showed an increased basal metabolic rate. The total calories observed are compared with the sitting height standard of VON PIRQUET (16) and also with the Talbot figures based on total height (17), which BENEDICT (18) recommends as the best standard for growing children.

There was no constant relationship between the number of immature cells and the basal metabolism. For example, case 7 with 51 % immature cells had a basal metabolism of minus 6, while case 9 with 23 % immature cells showed a metabolic rate of plus 30 %. Case 1 with 79 % immature cells has a basal metabolism of plus 22 %, while case 2 with only 28 % immature cells had a higher metabolic rate.

With regard to the total leucocyte count, and the basal metabolism, there was no constant relationship here either. Case 6 with a total leucocyte count of 12,000 had a basal metabolism of plus 33 %, while case 2 with a cell count much larger, 214,000, had a lower basal metabolism. Case 3 with a cell count of 39,200 had a basal metabolism of plus 25 %. When the total count fell to 16,800 after X-ray therapy, her metabolism remained unchanged. MURPHY, MEANS and AUB also found that in cases treated with X-ray, while the total leucocyte count dropped considerably, the basal metabolism remained unchanged.

There seemed to be no relationship between the uric acid excretion and the height of the basal metabolism. Cases 6, 7, 8

## Group I. Diseases of the Blood.

Case No.	Age yrs.	Ht. cm.	Si. cm.	Wt. kg.	Basal Metabolism.				Temp.	Pulse	Hgb. %	Total w. b. c.	Size Spleen cm.	Remarks	
					Total Calories 24 hours										
					Date	Ob- served	Normal Standards for:	Varia- tion %							Total height
1 ♀	6	109	61	24	2.23.31 6.9.31	907 984	744 + 32	+ 22 + 30	759 99	+ 20 + 30	98.6 104	100	48	19 400	8 Acute myel. leukemia 79 % immature cells
2 ♂	9	123	68	32	3.27.29	1200	929	+ 29	965	+ 25	98.8	120	40	214 000	22 Acute myel. leukemia 28 % immature cells
3 ♀	5	103	58	14	7.3.31	840	673	+ 25	700	+ 20	99.4	120	38	39 200	13 Acute myel. leukemia 79 % young cells
4 ♀	7	113	62	25	7.13	843	+ 25				99.6	118	40	16 800	13 After X-ray therapy immature cells 65 %
5 ♀	7	113	62	20	3.3.31	823	769	+ 7	797	+ 4	98.6	100	38	6 600	— Lymphoblast. leukemia 24 % young cells
6 ♀	9	132	71	37	6.24.31	1117	769	+ 45	797	+ 40	99.6	102	51	93 000	7 Acute myel. leukemia 90 % unripe cells
7 ♀	5	103	58	16	3.21.31	1109	1008	+ 10	985	+ 13	99.2	100	34	17 600	— Acute myel. leukemia uric acid 2 mg
					4.8.31	1339	+ 33	+ 36	99.6	+ 36	99.6	124	28	12 000	3 45 % immature cells
					10.2.32	635	673	- 6	700	- 9	99	100	55	11 300	— Acute myel. leukemia 51 % immature cells
					12.15	830	+ 23	+ 20	99.2	+ 20	99.2	120	45	7 600	5 12 % immature cells
					1.19.33	907	+ 33	+ 30	98.6	+ 30	98.6	126			11 uric acid 3 mg.
8 ♀	8	134	69	32	2.24.32	960	952	+ 8	1 005	- 4	99.2	90	34	4 200	— Myel. leukemia 2 % unripe cells
					8.29	1036	980	+ 6	+ 1	99.4	90	42			2 Uric acid 3.5 mg.
					11.17	1080	+ 10	+ 5	99.4	+ 5	99.4	100	47	7 200	7 51 % immature cells
					12.2	1176	+ 20	+ 15	99	+ 15	99	104	45		11 23 % immature cells uric acid 2-5 mg lymphoblastic leuke- mia + free 8 days.
9 ♀	5	104	57	—	1.19.33	850	650	+ 30	700	+ 22	98.6	136	12	5 500	11

10 ♂ 10 125 68 30 4.17.29 840 929 -10 990 -14 98.6 60 Hemolysis inter-

## Group II. Diseases characterized by Icterus.

Group II. Diseases characterized by Icterus.														
Case No.	Age yrs.	Ht. cm.	Si. cm.	Wt. kg.	Basal Metabolism. Total calories 24 hours				Temp.	Pulse	Size Spleen cm.	Remarks		
					Date	Observed	Normal Standards for							
				Sitting height			Varia- tion %	Total height	Varia- tion %					
10 ♂	10	125	68	30	4.17.29	840	929	-10	990	-14	98.6	60	Hemolytic icterus Splenectomy 9.17.29	
		127	70	31	9.11 12.17	1200 1190	980	+23 +22	1015	+18 +19	98.6 102	90	Pneumonia-exodus	
11 ♀	11	132	70	24	6.30.27	1080	980	+10	985	+10	99	90	Hemolytic icterus Splenectomy 3.12	
	12	136	72	26	3.9.28 5.9	1300 1157	1037	+25 +12	1026	+27 +13	98.6 99	100		
12 ♂	10	130	71	34	10.7.27	1382	1008	+37	1045	+32	98.6	88	Thrombocytopenic Purpura-splenectomy Oct. 1927	
	14	167	87	62	2.27.32	1555	1513	+3	—	—	98.6	80	Banti's Dis. Splenectomy Jan. 1929	
13 ♀	6	110	61	18	1.19.33	776	744	+4	769	+1	98.6	90	Aplastic anemia	
14 ♀	13	150	80	40	4.11.30	1260	1280	-2	—	—	98.2	80	Nutritional anemia After transfusion	
	15 ♂	7	108	60	2.4.31 2.14	1080 960	720	+50 +33	820	+32 +17	98.2 99.2	100 90	8 8	
16 ♂	7	112	64	20	4.18.30	950	819	+16	850	-12	98.6	88	Acute catarrhal icterus, T-free 7 days No icterus	
					6.12.30	780	—	5	—	9	98.8	90	Catarrhal icterus, T-free 7 days	
17 ♂	7	112	64	21	11.21.27 12.9	1000 900	819	+22 -9	850	+18 -5	99	98	5 —	No icterus
18 ♀	6	111	62	20	2.25.32 3.12	960 900	769	+25 +17	778	+24 +16	98.6 98.6	100 96	5 5	Catarrhal icterus, T-free 7 days No icterus; discharged w. splenomegaly
19 ♀	8	117	64	23	11.12.31	1044	819	+27	837	+25	98.6	90	Subacute yellow atrophy	
					2.5.31	864	1125	-24	1165	-27	97.4	48	Chorea under nirvanol therapy	
20 ♂	11	140	75	29	3.4 3.11	1240 1100	—	10	—	7	99	80	5 —	Splenomegaly and icterus No jaundice; spleen normal

Group III. *Malignancy.*

Case No.	Age yrs.	Ht. cm.	Si. cm.	Wt. kg.	Basal Metabolism. Total Calories 24 hours							Temp.	Pulse	Size Spleen cm.	Remarks
					Date	Ob- served	Normal Standards for								
							Sitting height	Vari- ation %	Total height	Vari- ation %					
21 ♂	11	144	76	31	6.16.31	1339	1155	+ 16	1210	+ 11	98.6	88	9	Hodgkin's Disease (Granulo- matosis) After X-ray therapy	
					6.29	1178		+ 2		- 3	98.6	86	—	—	
22 ♀	9	126	68	30	3.2.31	952	925	+ 3	925	+ 3	98.6	80	—	—	Hodgkin's Disease
23 ♂	12	140	75	31	9.11.31	1040	1125	- 8	1165	- 11	98.6	72	—	—	Hodgkin's Disease X-ray therapy did not affect
					9.16	1044		- 8		- 11					B.M.R.
24 ♀	10	140	75	26	2.25.32	1100	1125	- 2	—	—	98.4	76	—	—	Lymphosarcoma X-ray therapy did not affect
					3.6	1108		- 2			98.6	74			B.M.R.
25 ♂	7	108	60	19	2.6.32	1030	720	+ 50	820	+ 32	98.8	90	9	9	Neuroblastoma
26 ♀	11	143	75	30	10.4.30	845	1125	- 27	—	—	98.8	70	—	—	Reticulum cell. Sarcoma
	12	145	77	30	3.4.31	1370	1186	+ 16	—	—	99	90	5	5	

Group IV. *Afebrile Stage of Infections.*

Case No.	Age yrs.	Ht. cm.	Si. cm.	Wt. kg.	Basal Metabolism.				Total Calories 24 hours				Temp.	Pulse	Size Spleen cm.	Remarks
					Date	Observed	Normal Standards for		Total height	Variation %	Total height	Variation %				
							Sitting height	Variation %								
27 ♂	6	115	65	23	10.28.32 11.7	974 864	845	+ 15 + 1	+ 12 —	875	+ 12 —	99 99	88 72	5 —	Infectious mononucleosis. T-free 5 days	
28 ♀	9	130	70	25	5.23.30 6.7	1180 1000	980	+ 20 + 2	+ 22 + 1	965	+ 22 + 1	98.6 98.6	88 76	5 —	No temp. in hospital Infectious mononucleosis	
29 ♂	7	108	60	28	2.2.30	900	720	+ 30	+ 15	820	+ 15	99.6	99	8	Splenomegaly of unknown origin. T-free 7 days	
30 ♂	6	97	60	17	1.18.32 3.30	972 950	720	+ 35 + 32	+ 30 + 27	760	+ 30 + 27	99 98.8	100 98	18 18	Kala Azar; Hgb. 30 % Antimony therapy	
		100	62		5.2	1052	769	+ 37	+ 36	775	+ 36	99.2	18		Hb. 52 %	
		110	64		9.29	1102	819	+ 35	+ 33	830	+ 33	98.8	80	15	Paroxysmal Hemoglobinuria; Luetic cong.	
31 ♂	7	115	65	38	7.14.31 8.7	1008 990	845	+ 20 + 17	+ 15 + 12	875	+ 15 + 12	98.6 98.6	90 88	8 3		
32 ♂	8	123	68	31	3.2.32	1210	929	+ 30	+ 26	965	+ 26	98.6	90	5	Splenomegaly; adenopathy; Luetic cong.	

and 9, had a normal uric acid excretion at the time when their basal metabolism was quite high.

The increased metabolism was not due to temperature increase. In every case the tests were made at a time when the temperature was normal, and as far as possible, tests were recorded only on those days when there was no rise in temperature at any time during the day.

The tests recorded were made before X-ray therapy was instituted, unless otherwise noted in the tables, as it was thought that X-ray might affect the basal metabolism. In case 3, X-ray therapy did cause a decrease in the total leucocyte count and in the number of immature cells, but the basal metabolism remained high.

The only constant factor in the cases of leukemia with a high basal metabolism, was the enlarged spleen. The child with a normal basal metabolism had a normal spleen. I was further impressed by the constancy of this relationship in cases 6, 7 and 8. These children were admitted to the hospital with a normal spleen and a normal basal metabolism. The basal metabolism increased only when the spleen became enlarged. In case 3, although the total leucocytes and the immature cells dropped after X-ray, neither the spleen nor the basal metabolism changed. As far as could be seen, there was no other factor except the splenomegaly which paralleled the basal metabolism — neither the total leucocyte count nor the number of unripe cells, nor the uric acid excretion.

In cases of severe anemia, there is little uniformity in the reports of the basal metabolism. BOOTHBY and SANDIFORD studied 55 cases of secondary anemia and found only 6 with a high metabolism. Of their 55 patients with pernicious anemia, 21 had an increased basal metabolism. TOMPKINS et al. (19) found a high basal metabolic rate in their acute cases of anemia, and a normal rate in their chronic cases. MEYER and DU BOIS (20) find a parallelism between the severity of the anemia and the height of the basal metabolism.

In the 2 cases of severe anemia here reported, there was no relationship between the severity of the anemia and the basal



metabolism. Case 14 with a hemoglobin of 15 % had a normal basal metabolism (minus 2 %), whereas case 15 with a hemoglobin of 20 %, had a metabolic rate of plus 50 %, without temperature increase and with no other signs of hyperthyroidism. Even after transfusion, when her hemoglobin rose to 45 %, her Basal metabolism remained high (plus 33 %). It seemed that the determining factor in the level of the basal metabolic rate in these cases was the enlarged spleen, and not the severity of the anemia.

There were 4 cases in which a splenectomy was done: cases 10 and 11, hemolytic icterus; case 12, thrombocytopenic purpura; and case 13, reported from another hospital as idiopathic splenic anemia. These cases further illustrated the relationship between a diseased spleen and an increased metabolism. In cases 10, and 11, 12 we were able to compare the basal metabolism before and after splenectomy. Case 12 had a basal metabolism of plus 37 % with a spleen that measured 8 cm. splenectomy was performed. The boy was seen again four years after splenectomy, and his basal metabolic rate had dropped to plus 3 %. The lowered basal metabolism was particularly striking, as now the boy was in puberty (14 years old) at which time one may expect normally a high basal metabolic rate.<sup>(21)</sup> Case 11 showed a normal metabolism and a normal spleen on her first admission to the hospital. Nine months later, she was readmitted with a spleen that measured 15 cm. and her basal metabolism in the presence of a normal temperature was plus 25 %. Two months after splenectomy was performed, her metabolism had decreased to plus 12 %. Case 10 was admitted with a normal spleen and a basal metabolism of minus 10 %. Five months later, the spleen became greatly enlarged, and the basal metabolism coincidentally increased to plus 23 %, without increase in temperature or signs of hyperthyroidism to account for the increase. Splenectomy was done. Three months later the child was readmitted with pneumonia, and in the presence of a temperature of 102, her basal metabolism was only plus 22 %. Unfortunately the child deceased before the temperature became normal, so that it was impossible to obtain a metabolism test under normal temperature conditions.

However, I feel that the high basal metabolic rate this time could be entirely accounted for by the temperature increase.

TOMKINS, BRITTINGHAM and DRINKER found a 15 % decrease in the basal metabolism after splenectomy. STOLZ (22) obtained similar results. PEARCE, KRUMBHAR and FRAZIER (23) suggest that the decrease in metabolism after splenectomy may be due to the removal of some hemolytic or other toxic activity of the previously enlarged (diseased) spleen.

2. Diseases characterized by Icterus: This group includes three cases of acute catarrhal icterus, 1 case of subacute yellow atrophy, and 1 case of chorea that developed icterus and splenomegaly during the course of nirvanol treatment.

As mentioned before, SCHICK and TOPPER reported the finding of a slow pulse in ten cases of recent hepatic disease with icterus, and suggested that the slow pulse was on the basis of a lowered basal metabolism which was present in all these cases. Evidently icterus per se does not lower the basal metabolism, for in the five icteric children presented here, the basal metabolism was high. The determining factor for the level of the basal metabolism seemed to be the enlarged spleen in these five cases, whereas the ten previously reported had a normal spleen. Three of the present series (cases 16, 17, 20) acted as additional controls, as they were studied with spleen enlarged, and again with normal spleen, and it was found that as the spleen became normal in size, the basal metabolism returned to a normal level, all other conditions remaining seemingly constant.

3. Basal Metabolism in Malignancy: In this group are included three cases of Malignant Granulomatosis (Hodkin's Disease), 1 case of Lymphosarcoma, 1 case of Neuroblastoma, and 1 case of Reticulum Cell Sarcoma.

Malignancy per se does not affect the basal metabolism. GRAFE (24) reported ten cases of lymphosarcoma, of which 5 had a normal metabolism, while 5 had an increased metabolism. It was interesting to me in looking through his protocols to find that the five with a normal metabolism had a normal spleen; while, of the 5 cases with an increased metabolism, 4 had an enlarged spleen. In his 7 cases of lympho-granulomatosis he found a

moderate increase in metabolism except in one case where the basal figures were 64 % above the normal. One patient with a true lymph-node sarcoma was only 8.8 % above normal; one diagnosed as KUNDRAAT's lymphosarcoma was plus 24 %. Protocols were not available in these cases, but it would have been interesting to note the condition of the spleen in these cases, and to see whether an enlarged spleen was present in those cases in which the basal metabolic rate was high.

In the present series, case 24, a case of lymphosarcoma, with a normal spleen had a normal basal metabolic rate. Case 25, a case of neuroblastoma with an enlarged spleen, had a basal metabolism of plus 50 % in the presence of a normal temperature. Case 26, a child with a reticulum cell sarcoma, was admitted with a normal spleen and a basal metabolism of minus 27 %, a low rate probably due to the profound malnutrition present. Five months later, on her second admission, the spleen measured 5 cm. and the basal metabolism was then plus 16 %, altho the degree of malnutrition was practically the same as on her first admission. Of the three cases of malignant granuloma, one, case 21, had an enlarged spleen, while the other two cases, 22 and 23, had a normal spleen. The basal metabolism was high in case 21, and normal in the other two cases with the normal spleen. All other conditions were apparently similar in these three cases except the size of the spleen.

After X-ray therapy in case 21, the spleen was no longer palpable, and the basal metabolism fell coincidentally to plus 2 %. GRAFE reports a case of lymphogranulomatosis, in which the use of X-ray caused a drop in the basal metabolism from plus 12.8 % to plus 1 %, together with a fall in the leucocytes from 13,000 to 5,100. The condition of the spleen in this case was not mentioned. GRAFE believes that the rise in metabolism in such cases is due to a toxic influence which is diminished by X-ray therapy. MCALPIN and SANGER, and LENNOX and MEANS(25) have also noted a fall in metabolism after X-ray therapy, but no mention of the spleen is made in their cases. In our own experience, X-ray therapy caused a lower of the basal metabolic rate only in those cases in which the spleen, previously enlarged, became normal due

to the X-ray. In case 23, for example, where the spleen and the basal metabolism were normal, X-ray therapy had no effect on the basal metabolic rate. In case 21 there was a fall in the basal metabolism after X-ray, and a coincidental decrease in the size of the spleen. In case 3, however, where X-ray did not affect the size of the enlarged spleen, the basal metabolism remained unchanged.

So that here again a constant association was apparent between an enlarged spleen and an increase in the basal metabolic rate.

4. Basal Metabolism in the Afebrile Stage of Infections: This group includes 2 cases of Infectious Mononucleosis, 1 case of Splenomegaly of unknown Etiology, probably infectious, 1 case of Kala Azar, 2 cases of splenomegaly of luetic origin.

In the two cases of infectious mononucleosis (cases 27 and 28), the basal metabolism was high only while the spleen remained enlarged. Both children were temperature-free. After the spleen became normal, the basal metabolism fell to a normal level.

Case 29 was that of a boy who was admitted with a splenomegaly, general adenopathy, and a temperature of 101. One week after his temperature had become normal, the spleen still measured 8 cm. and his basal metabolism was plus 30 %. Unfortunately the boy left the hospital before further studies could be made, and the etiology of this case remains obscure.

Case 30, a boy with name Kala Azar, was studied for a long time. He was treated with antimony, and his clinical condition improved remarkably. His hemoglobin increased, his temperature became normal, and his general condition improved. His spleen still remains tremendously enlarged, and his basal metabolism is plus 35 %. The boy is at present in a convalescent home, and will be further studied on his return. It will be most interesting and instructive to see whether his basal metabolism returns to a normal level if his spleen becomes normal.

The studies of the basal metabolism in lues are not extensive, but as DuBois (26) says: «it probably does not depart from the normal». In the two cases here reported, the basal metabolism was high, and the spleen was enlarged, even though the temperature was normal.

Here again, in this group, the basal metabolism was high in the presence of an enlarged spleen, without temperature increase to account for the increase in metabolism. The increase in metabolism was probably not due to the infectious conditions *per se*. Usually in the afebrile stage of infections, the basal metabolism is found to be rather lower than normal, as reported by SCHICK et al. (27) In these cases, however, the metabolism was high when the spleen was enlarged, and the enlargement of the spleen seemed to be the determining factor in the increased basal metabolism.

It might be noted here that there are discrepancies in the literature in the reports of the basal metabolism in polycythemia. I have had no opportunity to study the metabolism in this condition; but I was interested in reviewing such protocols as were available in the cases cited in the literature. ABBOT's (28) case had a large spleen, and so did the four cases reported by MINOT and BUCKMAN (29). These 5 cases with splenomegaly had a high metabolism. DuBOIS reports five cases, and says that «only in cases 2 and 3 could the heat production be said to exceed the range of normal variations». The protocols in cases 2 and 3 showed the presence of a splenomegaly.

So that from my studies and from the available protocols in the literature, it becomes apparent that an enlarged spleen is very frequently associated with an increased basal metabolic rate.

1. Is this an accidental finding?
2. Is there some other factor, at present unknown, that causes both the splenomegaly and the increase in metabolism?
3. Is there a *causal* relationship between an enlarged (diseased) spleen and an increased basal metabolism?

1. Of course it is within the realm of possibility that the increased basal metabolism found in all these cases with splenomegaly is merely an accidental finding. However, it seems hardly probable that 26 children with splenomegaly from such varying conditions as blood dyscrasias, malignancy, icteric states, etc., should all just happen to have an increased basal metabolic

rate, while similar cases with normal spleen should happen to have a normal basal metabolism. Should further investigation reveal an increased basal metabolism in additional cases of splenomegaly, other factors having been ruled out, there will be no question but that this association cannot possibly be an accidental finding.

2. Again it is possible that some other factor, perhaps toxic or hemolytic is responsible for both the splenomegaly and the increased metabolism, and DuBois has suggested such a theory to explain the increased metabolism found in diseases of the blood.

We know that the spleen is concerned with blood destruction, and also with blood formation. Microscopic evidence suggests that large amoeboid cells ingest and destroy old red blood corpuscles, and corroboration of this function is found in the fact that the spleen seems to be rich in an iron-containing compound derived from the destruction of the red blood cells.

BARCROFT (30) believes that the spleen, in conformity with its muscular structure, serves the function of a reservoir of ready available blood cells whenever an emergency arises.

We also know that the spleen is in some way connected with immunity processes and the neutralization of toxins; and HELMREICH (31) points out that destruction of toxins even without temperature increase, may cause an increase in the basal metabolism.

It is conceivable that both the enlargement of the spleen and the increase in the metabolism may be due to excessive toxic or hemolytic activity. However, it is somewhat difficult to see how so many varied disease conditions can respond with such uniformity to such a mechanism.

3. So we come then to the theory of a *causal* relationship between the enlarged (diseased) spleen and the disturbed (increased) basal metabolic rate.

The theory that the spleen is concerned in the basal metabolism was first suggested by EPPINGER (32) in 1920, and again emphasized in 1923 by GRAFE (33); but what part it played in the total metabolism was unknown.

We know that in normal animals with a normal spleen, there

is no change in the metabolic rate after splenectomy, except a transitory increase (34); and SINGER (35) and also MARK found this to be true of human beings who had a splenectomy performed due to traumatic causes. Evidently whatever function the normal spleen performs in the total metabolism, is not disclosed so long as the spleen remains normal. It is perhaps only by virtue of dysfunction, that the function of the spleen becomes disclosed. ASHER (36) says: «The spleen is a link in a chain of organs, the function of which may escape observation, because some, if not all of these, are highly gifted with the capacity of immediate compensation». A diseased spleen, in some way, allows the basal metabolism to be disturbed. After removal of the spleen, the bone-marrow or lymphglands, which, according to ASHER, «are highly gifted with the capacity of immediate compensation», take over the part previously played by the normal spleen, so that eventually the normal metabolism, temporarily disturbed by reason of splenic dysfunction, now becomes normal again.

A relationship between the spleen and the thyroid gland has long been hypothecated. In 1883 ZESAS and CREDE (37) suggested a functional relationship between these two organs. DU BOIS (38) was the first to point out an antagonism between the two glands. According to his belief, the thyroid seems to have a stimulating effect on blood formation; the spleen, a restraining effect. Both glands normally work together to regulate the normal function of the blood-forming apparatus.

STREULI (39) found thyroidectomized rats less sensitive to lack of oxygen than normal rats; splenectomized rats far more sensitive. DANOFF (40) and HAURI (41) both found that the effects of thyroidectomy in rabbits under normal temperature conditions and in fever, were antagonistic to the effects produced after splenectomy.

Recently ASHER and his school have revived the whole question of an antagonism between the thyroid and the spleen. TAKAHASHI (42) observed that splenectomized rats after thyroid feeding reacted with greater increase of their basal metabolic rate than did normal control rats. He concluded that the removal of the spleen takes away something that normally tends to in-



hibit the basal metabolism, and thus leads to a preponderance of thyroid function. ASHER and NAKOA (43) observed that the bone-marrow differs in normal animals from that of thyroidectomized animals in that there is an arrest of leucopoiesis in the latter. If now the spleen is removed, this activity returns. ASHER (44) noted that after splenectomy, there was an augmented excitability of the bone-marrow with increased function of leucocytes. In thyroidectomized animals, there was an increase of lymphocytes only. He suggests a relationship between bone-marrow and spleen, which is apparently antagonistic to the thyroid gland. He thinks that the spleen normally exercises an inhibitory function on the thyroid gland. So long as the spleen remains normal, the thyroid gland may function normally. When the spleen becomes diseased, there may be a withdrawal of this inhibitory effect, with consequent overactivity of the thyroid gland. After splenectomy, the bone-marrow and the lymphglands may assume this inhibitory function and the thyroid gland is again held in check.

Even the ancient GREEKS must have dimly surmised an antagonism between tissue oxidations and the spleen — it is said that Marathon runners used to submit to splenectomy in order to increase their speed (45).

The theory that the spleen is intimately concerned in the basal metabolism, possibly through an internal secretory function, has most recently been strengthened by some work that is now being done in Germany.

NITSCHKE and his co-workers (46) found that feeding or injection of spleen tissue consistently causes a lowering in the basal metabolism of normal animals and of normal human beings. NITSCHKE used a mixture of thymus and spleen, which he calls »P-Substanz». With this he succeeded in getting a fall of 23 % in the basal metabolism of guinea-pigs, — an effect not achieved when he used a mixture of yeast and thymus, for example. He was also able to counteract the effect of thyroxin in his animals by feeding »P-Substanz».

MARK (34) and his co-workers are trying to isolate an active principle of the spleen. They have prepared an extract, which



they call «Prosplen», which they claim, when fed to normal animals and to normal human beings, consistently causes a lowering of the basal metabolic rate, a decrease in the blood sugar, a decided tendency toward nitrogen and water retention. They have also tried the effect of «Prosplen» in cases of Basedow's Disease, and claim to have succeeded in obtaining a 14 % to 64 % fall in the basal metabolism, an improvement of the tachycardia, a gain in weight, and a decided improvement in other clinical symptoms. MARK believes that the extract contains an oxidative-restraining component and that thru this component, the normal spleen has an important regulatory influence on the basal metabolism.

The theory of an internal secretion of the spleen, which, in the harmonious interplay of the endocrine glands has a regulatory effect on the basal metabolic rate is a fascinating one. If true, it would afford an adequate explanation of the fact that when the spleen becomes enlarged through any disease, there is a coincidental increase in the basal metabolic rate. Up to the present, no internal secretory principle has been found; whether MARK has actually succeeded in isolating such an active principle remains to be seen from their further experience with «Prosplen». Should his claim for the action of «Prosplen» be substantiated, the theory here advanced of a causal relationship between an enlarged (diseased) spleen and an increased basal metabolic rate would become tenable.

### Summary.

In 26 children with an enlarged spleen in various disease conditions, the basal metabolic rate was found to be higher than normal (plus 12 % to plus 50 %). There was no increase in temperature, nor any apparent signs of hyperthyroidism to explain the increased metabolism.

In other children suffering from the same disease conditions, but with normal spleen, the basal metabolic rate was normal.

There seems to be a constant relationship between an enlarged spleen and an increased basal metabolic rate.

The following questions are raised and discussed:

1. Is this an accidental finding?
2. Is there some toxic factor, at present unknown, which is responsible for both the splenomegaly and the increase in basal metabolism?
3. Is there a *causal* relationship between an enlarged (diseased) spleen and an increased basal metabolism?

### Bibliography.

1. SCHICK and TOPPER. Am. J. Dis. Child. V p. April 1933.
2. GRAFE, Detsch. Arch. f. Kl. Med. 1911, 102: 406.
3. GUNDERSON. Bost. Med. & Surg. J. 1921, 185: 785.
4. MCALPIN and SINGER. Am. J. Med. Sci. 1924, 167: 29.
5. POLLITZER and Stolz, Wien Arch. inn. Med. 1925, 10: 137.
6. MURPHY, Means and Aub. Arch. Int. Med. 1917, 19: 890.
7. RIDDLE and STURGIS. Arch. Int. Med. 1927, 39: 255.
8. EPPINGER. Verh. d. deutsch. Ges. inn. Med. Kong. 41: 1929, page 176.
9. ISAACS. Arch. Int. Med. 1924, 31: 289.
10. WANDE, G. W. Am. J. Med. Sci. 1901, 122: 836.
11. MUSSER and EDSALL. Tr. Assn. Am. Phys. 1905, 20: 279.
12. GRAFE. Ergeb. der Physiol. 1923, 21: 465.
13. STEJSKAL and ERBEN. Zeitschr. f. Kl. Med. 1900, 39: 151.
14. RZENTKOWSKI. Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik 1911, 11: 717.
15. BOOTHBY and SANDIFORD. J. Biol. Chem. 1922, 54: 783.
16. VON PIRQUET, C, An Outline of the Pirquet System of Nutrition, W. B. Saunders Co. 1922.
17. TALBOT, F. Physiol. Rev. 1925, 5: 490: 1.
18. BENEDICT, F. G. Amer. Phil. Soc. 1924, 43: 25.
19. TOMPKINS, BRITTINGHAM and DRINKER. Arch. Int. Med. 1919, 23: 441.
20. MEYER and DuBois. Arch. Int. Med. 1916, 17: 965.
21. TOPPER and MULIER. Am. J. Dis. Ch. 1932, 43: 327.
22. STOLZ. Wien. Arch. inn. Med. 1926, 13: 179.
23. PEARCE, KRUNBHAAR and FRAZIER. The Spleen and Anemia. J. B. Lippincott Co. 1918.
24. GRAFE. Klin. Wochenschr. 1922, 1: 62.
25. LENNOX and MEANS. Arch. Int. Med. 1923, 32: 705.
26. DuBois, E. Basal Metabolism in Health and Disease. Lea and Febiger, 1927.
27. SCHICK & COHEN. Am. J. Dis. Ch. 1925, 30: 291.  
SCHICK, COHEN and BECK. Am. J. Dis. Ch. 1926, 31: 228.
28. ABBOT, M. Canadian Med. Assn. J. 1918, 8: 491.
29. MINOT and BUCKMAN. Am. J. Med. Sci. 1923, 166: 469.

30. BARCROFT. *Lancet* 1925, 1: 319.
31. HELMREICH, E., *Der Kraftwechsel des Kindes*. Julius Springer 1927, page 89, Wien.
32. EPPINGER. *Verh. deutsch. path. Tagg. Jena* 1921, 18: 33.
33. GRAFE. *Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsel*. Wiesbaden, J. F. Bergman 1923.
34. MARK, E. reviewed in *«Zur Stoffwechselphysiologie u. Pathologie der Milz*, in *Ergeb. der inn. med. u. Kinderheilk.* 1932, 43: 675.
35. SINGER. *Zeitschr. exp. Med.* 1927, 57: 164.
36. ASHER, L. *Proc. of Inst. of Med. of Chicago* 1923, pp. 1—12.
37. ZESAS and CREDE. *Arch. Kl. Chir.* 1883, 28: 157.
38. DuBois (Asher) *Biochem. Zeitsch.* 1917, 82: 141.
39. STREULI (Asher) *Biochem. Zeitsch.* 1918, 87: 359.
40. DANOFF (Asher) *Biochem. Zeitsch.* 1919, 93: 44.
41. HAURI (Asher) *Biochem. Zeitsch.* 1919, 98: 1.
42. TAKAHASHI. *Biochem. Z.* 1924, 145: 130.
43. ASHER and NAKOA. *Biochem. Z.* 1925, 163: 161.
44. ASHER, L., *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1927, 57: 802.
45. Mentioned by MARK, see reference 35, page 676.
46. NITSCHKE *Monatschr. f. Kinderheilk.* 1930, 47: 530.  
NITSCHKE et al. *Klin. Wochenschr.* 1931, 47: 2196.  
NITSCHKE u. MAYER. *Klin. Wochenschr.* 1931, 10: 44.

B: 5.

## Study of the Hydrogen-Ion Concentration of the Urine in Infancy.

By **M. GIUFFRÉ.**

In collaboration with M. ZAULI. From the Paediatric Clinic of the University  
of Rome. Prof. L. SPOLVERINI, Director.

The importance of the hydrogen-ion concentration of the urine, as an index of the mechanism regulating the acid-base balance of the body, is increased by the fact that, as is shown by SCHEER's researches, the intestinal wall does not take part in the regulation of intermediate acid-base change with the elimination of acid and bases, but this is done by the urine.

Our researches extend to one hundred and fifty-one children, healthy and ill, breast and bottle-fed, or older children up to the age of nine.

The determinations of the pH have been made by the Michaelis colorimetric method, using as index the series of the nitrophenols and utilising for the reading of the results Walpole's comparator. The researches have been made on fresh urines, as soon as possible after emission, at different hours of the day, and sometimes on the urine of the twenty-four hours, collected under Toluol to avoid the loss of  $\text{CO}_2$ . The total number of determinations amounts to 305.

I resume shortly here the results of our researches. As regards the baby in good health, the pH presents in the same subject wide oscillations during the different hours of the day (pH: 5.2—7.9) with a tendency to lowest values in the morning after the night's fast, and higher during the afternoon or some hours after meals (alkaline wave). These oscillations are greater in the bottle-fed baby (pH: 4.5—7.8) and greater still in the older child, where it is possible to record a marked modifying action of some foods, for instance, while the alkaline deviation of the urine is notable after a meal of albumin, vegetables and fruits, it is smaller after a meal of carbohydrates.

Although it is difficult with all these oscillations to record a medium value for the infant in regard to the feeding type and for the older child, himself, nevertheless as a result of our observations we found pH values higher in the breast-fed baby and values markedly lower in the weaned baby.

Low values of the pH have been found in the acute and chronic disorders of feeding, namely in alimentary toxicosis.

In the acute infections of the baby and of the older child the values of the pH do not show a definite modification one way or the other; this may probably depend upon the fact that in this case the toxic factor (having acidifying action on the intermediary metabolism) is added to the fever factor (having alkalising action).

B: 6.

## The Action of Ultra Violet Light on the Elimination of Amino-Nitrogen in the Urine.

By **M. GIUFFRÉ.**

From the Paediatric Clinic of the University of Rome. Prof. L. SPOLVERINI,  
Director.

The study of the mechanism of action of ultra-violet light can always be considered with great interest, because if researches on the morphology and biochemistry of the blood have revealed some aspects of the problem, others still have to be brought into evidence.

In recent researches when studying the behaviour of the elimination of uric acid in children exposed to ultra violet light irradiations (*La Pediatria*, 10, 1932) I have at the same time estimated the aminic Nitrogen in the urine. I have no recollection of any other record in the medical literature. My researches were on six children; four bottle-fed babies and two of five and six years of age. The determinations were made on the urine of 24 hours, collected in the bottle-fed babies by some special methods, kept at low temperature and under toluol. The method of SCHIFF-SOERENSEN modified by FOLIN was used. The irradiations were made with the mercuric lamp of GALLOIS, with a current of 110 Volts and 5 ampères, keeping the child at the distance of 60 cm. The time of exposure was from 1 to 10 minutes, first the front and then the back of the body.

One generally observes, during the hours following the irradiation, an increased elimination of aminic Nitrogen, which continues sometimes for a few days but has the tendency to be successively followed by a lower elimination, so that the average values during the days following the irradiation are equal to those of the preceding days: they are sometimes even slightly lower. This is more evident with irradiation lasting 1 to 3 minutes. With irradiation of 3—5—10 minutes the increase of elimination

of the 24 hours immediately following the application is more evident and persists during the following days, so that the average values in these days remain superior to the average values of the days before the treatment. We could not find any difference in respect to the age of the child.

How is it possible to interpret the results?

As is well known, the aminic Nitrogen of the urine results from the amino-acid Nitrogen fraction and the ammoniacal one: the former being generally higher than the latter. The amino-acids of the urine (glycocoll, histidine and, in special conditions, leucine, tyrosine, cystine, etc.) come from the blood through the renal filter. In the blood they have a double origin: endogenous (disintegration of the body proteins) and exogenous (hydrolysis of introduced food). They are employed by the organism in the reconstruction of the new albuminoid molecules.

Admitting therefore for a moment, that the increase of aminic Nitrogen observed is due to the fraction amino-acid Nitrogen, it would be necessary to assume either a lower utilisation by the organism of the exogenous fraction or an increase of the endogenous fraction due to a higher disintegration of organic albuminoid. The last hypothesis would find support in the fact already observed of an increased elimination of uric acid, and therefore an acceleration of the metabolism of the nucleoproteins, in similar conditions of experiment.

But the observed modifications could depend also on an increase of the ammoniacal fraction of Nitrogen, whose formation occurs in the kidney (NASH, BENEDICT, AMBARD, etc.).

A direct action of the Ultra-violet light on the kidney seems probable from the modification of the water-metabolism, observed after the application of Ultra-violet light, i. e. diminution of the quantity of urine eliminated during the following 24 hours. Subsequent researches could explain this very interesting point.

B: 7.

## **Le syndrome d'hypertension intra-cranienne dans les néphrites chroniques hypertensives des enfants.**

Par le Professeur **P. NOBÉCOURT**, Paris.

On rencontre quelquefois, chez l'enfant, un type de néphrite chronique, que caractérise une *hypertension artérielle* précoce et permanente.

Cette *néphrite chronique hypertensive* revêt une symptomatologie spéciale, qui est liée à l'élévation de la pression artérielle.

Le *début* est insidieux, impossible à préciser.

Les *symptômes*, qui attirent l'attention, apparaissent le plus souvent de 8 à 12 ans, quelquefois plus tôt et même dès 3 ou 4 ans. Les principaux sont:

1) la *céphalée*: elle survient par accès d'abord espacés, puis de plus en plus rapprochés; son intensité est parfois très grande; elle s'accompagne de vomissements alimentaires et muco-biliaires;

2) des *douleurs abdominales*: elles reviennent également par accès, sont très vives et associées à des vomissements et à la constipation;

3) des *accès d'éclampsie ou d'épilepsie*.

L'éclampsie est assez fréquente. Elle est parfois le premier symptôme; plus souvent, elle est précédée, pendant une période plus ou moins longue, d'accès de céphalée.

Les accès peuvent être précoces et se reproduire un certain nombre de fois, à des intervalles plus ou moins éloignés. Ils peuvent être tardifs et précéder de peu la mort.

L'accès revêt le type habituel de l'accès d'épilepsie ou d'éclampsie. Le début est brusque, précédé ou non de prodromes (céphalée, troubles de la vue): subitement, l'enfant pâlit, son regard devient fixe, il perd connaissance et tombe comme une masse. Pendant une première phase, tonique, il est raidi en extension. Pendant une seconde phase, clonique, il présente des convulsions généralisées; il peut avoir une miction involontaire, se mordre la langue. Après l'accès, qui a une durée variable, il s'endort.

4) des *troubles visuels*: ils varient depuis la sensation de brouillard jusqu'à la perte totale de la vision; à l'ophtalmoscope, on constate de la stase et de l'œdème de la papille, parfois une rétinite albuminurique caractérisée.

*L'examen du malade* fait constater:

a) un *syndrome urinaire*: polyurie et pollakiurie nocturne, albuminurie légère, absence de leucocytes et d'hématies, élimination très diminuée de la phénol-sulfone-phtaléine, constante d'Ambard élevée, etc.;

b) soit l'*absence d'azotémie*, soit une *azotémie passagère ou terminale*;

c) des *symptômes vasculaires et cardiaques*:

hypertension artérielle permanente; gros cœur, avec hypertrophie isolée ou prédominante du ventricule gauche, accentuation très forte du second bruit aortique; quelquefois dilatation de la crosse de l'aorte;

d) des *manifestations diverses*, portant sur la taille, qui peut être réduite et réaliser les divers degrés de l'hypotrophie staturale et du nanisme, sur l'état général, sur le squelette, etc.

Je n'entre pas dans plus de détails sur la description clinique de ces néphrites. Je retiens seulement les symptômes fonctionnels: accès de céphalée, accès d'éclampsie, troubles oculaires; ils réalisent un *syndrome d'hypertension intra-cranienne*.

L'hypertension intra-cranienne a été constatée dans certains cas par la *mensuration de la pression du liquide céphalo-rachidien*.

Chez un garçon de 6 ans 11 mois, j'ai trouvé, pendant une attaque d'éclampsie, avec le manomètre de Claude, les pressions suivantes du liquide céphalo-rachidien:

au début . . . . .	55 à 60 cm H <sup>2</sup> O
après soustraction de 16 cc . . .	40 " "
" " " 25 " . . .	25 " "

et quelques jours après:

au début . . . . .	35 cm H <sup>2</sup> O
après soustraction de 5—6 cc . . .	15 " "

La pression normale est de 10 à 15 cm.



On ne saurait affirmer que l'hypertension du liquide céphalo-rachidien soit la règle, quand l'enfant présente le syndrome clinique d'hypertension intra-cranienne.

Par contre, le syndrome, que je décris, est particulier aux *néphrites chroniques avec hypertension artérielle*. Je ne l'ai rencontré, pour ma part, que dans ces circonstances. Le garçon dont je viens de parler, avait une pression permanente de 19 ou 20, pour la maxima, de 15 ou 16 pour la minima.

Une fille<sup>1</sup>, que j'ai soignée de 12 ans et demi à 13 ans et demi, âge de la mort, avait des accès de céphalée avec vomissements et une hypertension permanente de 21 à 25, pour la maxima, de 14 à 18 pour la minima.

Je ne puis développer ici les arguments qui permettent de rattacher le syndrome clinique d'hypertension intra-cranienne à l'hypertension artérielle. Mais, en restant sur le terrain de la clinique, il importe de retenir que, parmi les causes susceptibles de le réaliser, il faut ranger la néphrite chronique hypertensive.

B: 8.

## **Zehn Jahre systematische Schilddrüsenbehandlung beim kindlichen Myxödem.**

Von **E. NOBEL**, Wien.

Die bisher unbefriedigenden Erfolge beim kindlichen Myxödem dürften zum Teil damit zu erklären sein, dass die *Dosierung des Thyreoidins* bei den *einzelnen Fabrikspräparaten* heute noch durchaus verschieden ist und die einen auf *Trockensubstanz*, die anderen auf *frische Drüse* berechnet werden. Die bisherige Dosierung des Thyreoidins war eine reine Gefühlsdosierung, wobei die Schwierigkeiten noch dadurch erhöht wurden, dass abgesehen

<sup>1</sup> *Clinique médicale des Enfants. Affections de l'appareil urinaire*. Masson et Cie, éditeurs, Paris. Leçon VI, Néphrites chroniques azotémiques et hypertensives chez les enfants (24 juin 1922).

von dieser Ungleichmässigkeit der Präparate deren Wirksamkeit ebenfalls ungleichartig ist, ein Umstand, der von den verschiedensten Faktoren, z. B. Fütterungsart der Tiere, Jahreszeit u. s. w., abhängen dürfte.

Als ich vor fast einem Jahrzehnt gemeinsam mit RONALD daranging, mich eingehend mit dem Myxödemproblem zu befassen, war es mir klar, dass zunächst *zwei Fragen* einer dringenden Lösung bedurften: Erstens: *Prüfung der Wirksamkeit des Thyreoidins*; zweitens: *rationelle Dosierung des standardisierten Mittels*. Ich kann heute behaupten, dass mir die Lösung beider Fragen zufriedenstellend gelungen ist.

Die *Methodik*, die ich, gemeinsam mit FREUD, für die Auswertung des Thyreoidins gewählt habe, war die, die *letale Dosis* beim *Meerschweinchen* festzustellen. Es hat sich dabei ergeben, dass für diese Auswertungsversuche Meerschweinchen von 200 bis 300 g Anfangsgewicht (keine Albinos! RAINER) sich am besten eignen. Bei Tieren von diesem Gewicht konnte mit einem bestimmten Thyreoidinum siccum *Sanabo*-Präparat durch Verfütterung von 2 g per os ein letaler Ausgang erzielt werden. Ohne auf nähere Details eingehen zu wollen, soll nur hervorgehoben werden, dass unsere Annahme, dass bei Verfütterung desselben Präparates von 0,2 g täglich die Tiere nach etwa 10 Tagen, bei 0,1 g täglich nach etwa 20 Tagen, bzw. bei 0,02 g pro Tag nach etwa 100 Tagen zugrunde gehen müssten, auf Grund der experimentellen Ergebnisse eine recht befriedigende Bestätigung fand. Diese letale Meerschweinchendosis ist in weiten Grenzen unabhängig von der Grösse der einzelnen Tagesdosen, wodurch es möglich wird, Schilddrüsenpräparate von sehr verschiedenem Trockengehalt, bzw. verschiedener Stärke auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Auf Grund ausgedehnter Untersuchungen von KORNFELD und NOBEL erscheint es wichtig, dass die Versuchstiere während des Versuches bei Milch-Haferdiät gehalten werden.

Diese Methode würde in letzter Zeit in sorgfältigen Untersuchungen durch ROTTER und MECZ aus dem Wiener Pharmakognostischen Institut nachgeprüft und gleichzeitig der *Thyroxinjodgehalt* der Präparate chemisch festgestellt. Es zeigte sich, dass die *Thyroxinjodwerte mit den biologischen Wertungsresultaten*

*laten parallel gehen*, sie bilden eine ausgezeichnete Bestätigung der eigenen Standardisierungsmethode. Mit dem Jodgehalt allein geht die Wirksamkeit der Schilddrüsenpräparate, wie dies KREITMAIR, SOLÉ und andere feststellen konnten, nicht parallel.

Die *körperliche Entwicklung* wurde durch regelmässig vorgenommene Messungen und Wägungen genau verfolgt, Ernährung, Puls und Temperatur wurden berücksichtigt, ebenso die *Entwicklung der Handwurzelkerne* (PRIESEL). Der *Grundumsatz* wurde regelmässig untersucht und die Wirkung des Thyreoidins genauestens studiert. Es würde viel zu weit führen, hier auf die zahlreichen Teilarbeiten des Näheren einzugehen. Es wurden aus der *Stoffwechselfathologie* Adrenalingrundumsatz, Adrenalinblutzucker, glykämische Reaktion auf Traubenzucker, spezifisch-dynamische Eiweisswirkung und spezifisch-dynamische Kohlehydratwirkung geprüft. Die Zahnanomalien wurden von PETER studiert. Die Untersuchung des *Wasserhaushaltes* ergab eine Einschränkung der Perspiration insensibilis und eine wesentliche Herabsetzung der täglichen Stuhlquantität. Interessante Ergebnisse brachten die *elektrokardiographischen Untersuchungen*. Das nach ZONDEK für das Myxödem charakteristische Elektrokardiogramm (P- und T-Zacken sehr klein bzw. fehlend) konnte bestätigt werden und bildete eine wertvolle Ergänzung der Stoffwechseluntersuchung bzw. eine Kontrolle der Therapie. Mittels Nadelelektroden konnten wir aber, gemeinsam mit SAMET, zeigen, dass das für das Myxödem charakteristische Elektrokardiogramm zum grossen Teil bloss als Ausdruck des geänderten Hautwiderstandes, nicht aber eines abnormen Herzmechanismus (ZONDEK) zu erklären ist. Bei Anwendung von Nadelelektroden liessen sich auch die P- und T-Zacken zur Darstellung bringen.

Der *Bestimmung des Grundumsatzes* mussten wir aus begreiflichen Gründen ein besonderes Augenmerk zuwenden. Wenn überhaupt ein Vergleich unserer Myxödemfälle mit Normalkindern zulässig ist, so kann dies nur in Bezug auf einen Flächenwert gestattet sein, ein Vergleich mit dem Alter oder Körpergewicht erscheint uns bei der Aufstellung von Standardwerten ganz unzulässig, da es sich um körperlich zurückgebliebene Kinder handelt. Von uns wurde das *Sitzhöhequadrat*, das in inniger Beziehung zur

äusseren Oberfläche steht und bekanntlich nach PIRQUET als Grundlage für die Berechnung des Nahrungsbedarfes genommen wird (*Ernährungsfläche*) als Vergleichsbasis für die Bestimmung des Grundumsatzes gewählt. Wir haben myxödemkranke Kinder in ihrem Kraftstoffwechsel mit und ohne Thyreoidinbehandlung zu wiederholten Malen verfolgt und konnten uns sowohl von der Brauchbarkeit unserer supponierten Normalzahlen, als auch von der Zweckmässigkeit des Vergleiches mit der Ernährungsfläche überzeugen. — Weiterhin hat sich im klinischen Versuche bei der Behandlung des kindlichen Myxödems ergeben, dass eine einfache Beziehung zwischen der optimalen Thyreoidinmenge und der Sitzhöhe des Kranken besteht, und zwar derart, dass für jeden Quadratcentimeter des Sitzhöhequadrates 10 Mikrogramm, d. i. 0,01 mg, eines im Meerschweinchenversuch ausgewerteten Thyreoidinum siccum pro die zu verordnen sind.

Wenn nun die Wirksamkeit eines Schilddrüsenpräparates im Tierversuche (oder chemisch) geprüft und 2 g vom Thyreoidinum siccum als letale Dosis gefunden wird, bzw. die etwaige schwächere oder stärkere Wirksamkeit bei der Herstellung der Tabletten entsprechend berücksichtigt wird, wie dies gegenwärtig bei den Präparaten der Firma »Sanabo« in Wien geschieht, so kann die zu verordnende Menge von Thyreoidin beim kindlichen Myxödem aus der Sitzhöhe des Kranken leicht errechnet werden. Das jetzt im Handel befindliche Thyreosan 2 M Sanabo, das auf die letale Meerschweinchendosis von 2 g eingestellt ist, enthält in einer Tablette 10 mg biologisch ausgewerteter trockener Schilddrüsensubstanz. Die ausserdem von der genannten Firma im Handel erhältlichen Thyreosan 0,1-, ferner 0,3- und 0,5-Präparate enthalten in jeder Tablette das zwei-, sechs-, bzw. zehnfache der in einer Thyreosan 2 M-Tablette vorhandenen wirksamen Substanz, also 20, 60, 100 mg. Die Dosierung dieser Präparate pro Sitzhöhe und Tag ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Wir möchten besonders betonen, dass wir bei dieser Dosierung in jahrelanger Anwendung niemals thyreotoxische Erscheinungen beobachtet haben.

Als das synthetisch dargestellte Thyroxin von KENDALL in den Handel gekommen ist, war es naheliegend, auch die Wirkung

Sitzhöhe cm	Anzahl der Tabletten			
	Thyreosan 2 M 0.01 = 10 mg	Thyreosan 0.1 = 2 × 2 M	Thyreosan 0.3 = 6 × 2 M	Thyreosan 0.5 = 10 × 2 M
30—38	1	—	—	—
39—40	2	1	—	—
50—59	3	—	—	—
60—67	4	2	—	—
68—74	5	—	—	—
75—80	6	3	1	—
81—86	7	—	—	—
87—92	8	4	—	—
93—97	9	—	—	—
98—100	10	5	—	1

und die klinischen Erscheinungen dieses Mittels und die Dosierung beim kindlichen Myxödem zu studieren, wenn auch praktisch das Thyroxin wegen des hohen Preises für die allgemeine Anwendung nicht in Frage gekommen ist. Nach den Untersuchungen, die KORNFIELD und NOBEL zur Auswertung der Thyroxindosierung vorgenommen hatten, ist in Analogie zu der früher beschriebenen Dosierung der Schilddrüsenpräparate eine Tagesdosis von  $\frac{1}{10}$  µgsg als Grundlage von Behandlungsversuchen anzusehen.

Wir wollen nunmehr zur *Klinik* übergehen und den Einfluss der systematischen Thyreoidinbehandlung beim kindlichen Myxödem auf die *körperliche und geistige Entwicklung* besprechen.

In folgender Tabelle und in zahlreichen Diapositiven erscheint eine Auswahl von 13 Fällen zusammengefasst, die teils A- bzw. Hypothyreosen betreffen, solche die frühzeitig und solche die erst spät in Behandlung kamen, darunter auch ein Fall von sporadischem Kretinismus. In allen Fällen zeigt die langdauernde Beobachtung die ausgezeichnete Wirkung der vorgeschlagenen Schilddrüsendosierung.

Nach Besprechung dieser verschiedenartigen Formen von Hypothyreosen wäre noch über die *geistige Entwicklung* hypothyreotischer Kinder bei spezifischer Behandlung zu berichten. LAZAR und NOBEL konnten schon feststellen, dass auch die mit Erfolg behandelten Hypothyreosen eine eigene Art des Intelligenzdefektes beibehalten. Nach diesen Autoren ist die Intelligenz der

Fall	Name und Geb.-Dat.	Alter Jahre bzw. Monate	Standhöhe cm	Gewicht kg	Hand- wurzel- verke- nung	Intelligenz	Behandlung		Anmerkung
							Pegum	Dauer	
1	Lepoldine M. 1910	17 J. 18 1/2 J.	81 1/2 100	—	6 M. 11 J.	1/2 J.	17 J.	1 1/2 J.	Thyroxinbehandlung anfangs In- jekt, dann per os
2	Ferdinand H. 18. I. 1923	16 M. 10 J.	69 124	9.3 22.9	3 M. 10 J.	3/4 J. 7 J.	16 M.	8 1/2 J.	—
3	Rudolf K. 20. I. 1923	17 M. 10 J.	72 1/2 128	10.1 31.0	3 M. 10 J.	1 J. 9 J.	17 M.	8 1/2 J.	11 Monate ungenügend vorbe- handelt
4	Hilde M. 11. I. 1923	13 M. 9 J.	67 133	8.5 34.7	3 M. 9 J.	6 M. 7 J.	17 M.	8 J.	Thyroxinbehandlung XI. 1928 bis VIII. 1931 per os
5	Marie G. 17. II. 1921	2 1/4 J. 11 1/2 J.	80 140	12.4 38.3	1 J. 11 1/2 J.	3/4 J. 9 J.	2 1/4 J.	9.2 J.	Thyroxinbehandlung X. 1928 bis VI. 1930 per os
6	Eugenie R. 29. VIII. 1920	4 1/4 J. 12 2/12 J.	83 123	11.8 23.5	2 J. 12 J.	1 1/2 J. 8 J.	4 1/4 J.	8 1/4 J.	—
7	Marie L. W. 17. III. 1911	13 J. 22 J.	104 145	22.4 40.9	6 1/2 J. norm.	5 J. Hausärztisch.	13 J.	9 J.	Unregelmässig vorbehandelt vom 4. Lebensjahre an, Gr.:U. — 39%
8	Hermine H. 3. IX. 1911	12 1/4 J. 21 1/2 J.	104 143 1/2	20.9 45.6	5 1/2 J. norm.	3 1/2 J. Hausärztisch.	12 1/4 J.	9 J.	Unregelmässig 5 Jahre vorbe- handelt, Gr.:U. — 36%
9	Helene H. 11. VIII. 1906	17 1/2 J. 26 1/4 J.	134 1/2 149	32 42.4	12 J. norm.	9 J. Hausärztisch.	17 1/2 J.	9 J.	Unregelmässig bis zum 14. Lebens- jahre vorbehandelt, Gr.:U. — 30%
10	Josef Sch. 16. I. 1921	5 1/4 J. 11 1/4 J.	86 120	27.7 6 J.	5 M. 6 J.	1 J. Privatant.	5 1/4 J.	6 J.	—
11	Marie Sch. 14. IV. 1922	4 J. 10 J.	79 1/2 120	25.7 6 J.	5 M. 6 J.	1 J. Privatant.	4 J.	6 J.	—
12	Adele R. 10. XII. 1911	13 J. 21 J.	140 1/2 162	35.5 52.1	norm.	norm.	13 J.	8 J.	Myxödem nach Strumektomie, Gr.:U. — 30%
13	Siegfried Sch. 15. XI. 1901	23 1/4 J. 32 1/4 J.	108 140	22.5 40	5 1/2 J. norm.	8 J.	23 1/4 J.	8 J.	Sporadisch-endemischer Kretinis- mus

Myxödempatienten quantitativ verschieden, zeigt aber keine wesentlichen qualitativen Unterschiede, so dass das Myxödem auch vom Standpunkt der Intelligenzprüfung als einheitliches Krankheitsbild aufzufassen ist. Charakteristisch ist das Verhalten der Denkkraft, die bei kürzerer, an einfache Funktionen der Sinnesorgane gebundener Betätigung und bei vorangegangener guter Mechanisierung keine Störung aufweist, aber bei längerer und stärkerer Beanspruchung sowie auf sprachlichem Gebiet versagt. *Die quantitative Differenz steht im Zusammenhange mit dem Zeitpunkt des Einsetzens, der Dauer und der Regelmässigkeit der Behandlung. Eine Parallelität zwischen den somatischen und den psychischen Behandlungserfolgen besteht jedoch, wie KORNFELD und PICHLER feststellen konnten, keineswegs in allen Fällen.*

Da sehr befriedigende Heilerfolge möglich sind und vielfach nur äussere Umstände die Darreichung des Mittels hintanhalten, wurde schon vor Jahren die Forderung nach gesetzlichen Bestimmungen ausgesprochen, in dem Sinne, dass sowohl von Staatswegen die Wertigkeit des Thyreoidins dauernd kontrolliert wird, als auch die als Myxödeme erkannten Individuen unter ständiger Überwachung zu bleiben hätten. *Besonders wünschenswert wäre eine Vereinheitlichung der verschiedenen Schilddrüsenpräparate nach erfolgter Standardisierung.*

B: 9.

### **Quelques études sur les propriétés physico-chimiques des fruits et l'influence du régime aux pommes sur l'équilibre acidobasique.**

Par **HANNA MARYNOWSKA-KAULBERSZ**, Wilno.

Clinique d'enfants de l'Université de Wilno, Pologne, Dir.: Prof. JASINSKI.

Il y a trois ans que M. HEISLER, MORO et FANCONI ont rapporté, au Congrès International de Pédiatres à Stockholm, les

résultats du traitement des diarrhées au moyen du régime des fruits crus et particulièrement des pommes.

Depuis ce temps plusieurs travaux ont été publiés sur l'efficacité de la diète aux pommes. Nous employons depuis novembre 1930 à la Clinique d'enfants de l'Université de Wilno la diète aux pommes crues dans les diarrhées des nourrissons et des enfants. J'ai eu l'occasion de présenter en octobre 1931, au Congrès des Pédiatres de Langue Française à Strasbourg, les résultats de notre traitement concernant les nourrissons. Depuis ce temps, nous avons employé très souvent le régime aux pommes et nous pouvons confirmer nos résultats antérieurs. Les selles reprenaient après un, deux jours de diète aux pommes leur consistance, les mucosités diminuaient et après deux jours disparaissaient complètement. (Nous donnons aux nourrissons 400 à 600 grammes de pulpe de pommes pendant la première journée et 600 gr. jusqu'à 1000 gr. aux enfants plus âgés, comme nourriture exclusive à laquelle nous ajoutons la solution de Ringer ou l'eau à volonté comme boisson. Pendant la seconde journée nous maintenons la même quantité de pulpe, mais nous ajoutons de 100 gr. à 300 gr. de babeurre par jour, les donnant tous les deux ou trois repas alternativement avec les pommes. Les jours suivants nous diminuons de 100 gr. la quantité de pommes, augmentant relativement celle de babeurre.)

Mais je ne veux pas parler aujourd'hui trop longuement de notre traitement, le sujet de ma conférence portant sur autre chose.

L'efficacité de la diète aux pommes m'a amenée à chercher les causes de son action positive. Il y a plusieurs hypothèses qui tendent à éclaircir la cause de l'efficacité de la diète aux pommes. Je ne peux pas les citer ici, à cause du manque de temps, mais je dois souligner qu'aucune de ces argumentations ne semble résoudre la question d'une façon satisfaisante.

Travaillant à l'Institut de Physique Biologique à Strasbourg et au Laboratoire de Chimie de la Tuberculose à l'Institut Pasteur à Paris, j'ai eu l'occasion d'étudier quelques propriétés physico-chimiques des fruits. Ce sont le pouvoir d'absorption des pommes et leur pH qui m'ont intéressée en premier lieu, car nous avons



pensé que c'est justement au pouvoir d'absorbition des pommes ou au changement du terrain du tube digestif (peut-être de son pH) qu'il faut attribuer l'efficacité de la diète aux pommes. Cela a été d'ailleurs l'opinion avancée par d'autres auteurs.

Nous avons commencé par déterminer le pouvoir d'absorbition de la pulpe des pommes pour la toxine tétanique en le comparant à celui des charbons végétaux pulvérisés. Notre procédé était le suivant:

2 gr. 80 de la pulpe des pommes furent mélangés avec 20 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique + 10 cm<sup>3</sup> de la toxine tétanique (diluée 0.1/50 solution physiologique). Après une bonne agitation, le mélange fut filtré et nous injectâmes aux souris 0.75 cm<sup>3</sup> de filtrat par voie souscutanée.

D'autre part 0 gr. 42 de charbon végétal pulvérisé — (nous avons choisi ce chiffre, car il correspond, si l'on tient compte du fait que la pulpe de pommes contient environ 85 % d'eau, à peu près à 2.80 gr. de pulpe de pommes) — était mélangé avec 20 cm de sérum physiologique + 10 cm<sup>3</sup> de toxine tétanique (diluée comme ci-dessus). Après l'agitation, le mélange a été filtré et 0.75 du filtrat a été injecté à une autre série de souris.

Les souris ayant reçu le filtrat de la pulpe de pommes accusaient après 20 heures des symptômes de tétanos et après 48 heures elles étaient mortes, tandis que celles qui avaient reçu le filtrat du charbon végétal ne furent affectées que d'une paralysie partielle plus ou moins accentuée. Leur état général est resté tout à fait bon.

Les souris qui avaient reçu la toxine pure sans charbon et sans pommes n'ont pas vécu plus de 24 heures.

Cette expérience, faite dans le service de M. Macheboeuf à l'Institut Pasteur, démontre que la force d'absorbition de la pulpe de pommes est *très* diminuée, presque nulle en comparaison de la force d'absorbition du charbon végétal. Néanmoins les diarrhées sont combattues plus vite et d'une façon plus efficace par le traitement aux pommes que par le traitement au charbon. Cela prouverait donc que ce n'est point la force d'absorbition qui constitue l'élément principal de l'efficacité de la diète aux pommes.

Nous avons alors commencé à étudier la concentration en ions hydrogènes des fruits (le pH), leur pouvoir tampon, car nous avons pensé, comme nous l'avons déjà dit, que c'est peut-être le changement du pH du tube digestif qui, en empêchant le développement des microbes, agit pour l'efficacité de la diète aux pommes. Nous avons étudié la courbe du coefficient tampon des pommes et, pour comparaison, aussi, celle des autres fruits (citrons, oranges, bananes) en prenant pour base les courbes de neutralisation de ces fruits, car ces courbes ont des relations importantes avec la constitution du mélange examiné. Les mesures du pH ont été faites électrométriquement à l'aide du potentiomètre de Chauvin-Arnoux, par la méthode d'électrode d'antimoine en différentiel. Ces études ont été faites à l'Inst. de Physique Biol. sous la direction de M. Prof. VRES.

On fait une courbe de neutralisation après avoir mesuré le pH du jus pur, en ajoutant une quantité déterminée d'acide ou de base et en mesurant, après chaque addition, le pH du jus additionné.

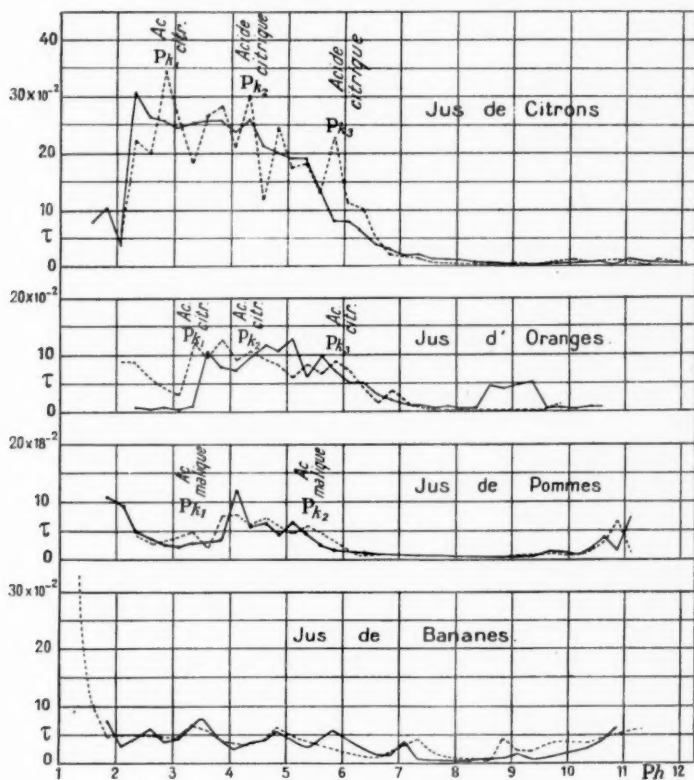
Les courbes du coefficient tampon ont été obtenues par la division du nombre de  $\text{cm}^3$  du réactif ajouté (acide ou base) par la différence du pH obtenu après chaque addition (nous avons calculé systématiquement le nombre de  $\text{cm}^3$  qui était ajouté pour obtenir une différence du pH, qui était 0,25. On sait que le changement du pH dans ces conditions dépend justement du pouvoir tampon des liquides examinés. Plus grand est le pouvoir tampon, plus il faut prendre d'acide ou de base pour obtenir le même changement du pH; le coefficient tampon est alors plus grand.

Nous avons obtenu avec les jus initiaux, des pH qui sont illustrés par le tableau suivant:

Jus:	citrons	2.3—2.5
	oranges	3.1—3.5
	pommes	3.7—4.0
	bananes	5.6—5.7
Pulpe totale:	pommes	3.75
	bananes	5.6

Nous avons trouvé que les pommes et les bananes ont leur pouvoir tampon beaucoup moins accentué que les oranges et

Tableau I.



Les courbes du coefficient — tampon.

surtout les citrons. Tandis que pour les pommes et les bananes, pour obtenir un pH 11 en partant du pH initial 4.0 et 5.6, il faut utiliser  $0.75-0.70 \text{ cm}^3$  de NaOH/N, pour les citrons en partant du pH initial de 2.5, il faut utiliser  $5 \text{ cm}^3$  de NaOH/N.

La courbe de neutralisation formée à sa verticale du pH et à son horizontale du réactif ajouté est alors beaucoup plus horizontale pour le jus de citron que pour le jus de bananes et de pommes.

Les courbes du coefficient tampon sont alors les plus élevées pour le jus de citron, les moins élevées pour les jus de bananes et de pommes.

Les résultats nous ont amenés à étudier le changement du pH des fruits dans le tube digestif de l'animal. D'après ce que nous avons obtenu *in vitro*, nous avons pu supposer que l'acide citrique change moins sous l'influence des sucs digestifs que l'ont fait les pommes. Nous avons fait ces expériences à l'Institut de Chimie Biologique à Wilno (directeur — Prof. SENKOWSKI).

Le procédé que nous avons employé était le suivant: les pommes étaient rapées, mises dans un sac de toile blanche et pressées. Le jus de citron a été simplement obtenu en coupant les fruits en deux et en exprimant le liquide.

Deux chiens ont reçu chacun 350—400 cm<sup>3</sup> de jus de citron. Un chien a reçu 500 cm<sup>3</sup> de jus de pommes. Le pH du tube digestif était déterminé aussi, dans un but de comparaison, chez un chien nourri simplement de pommes de terre et de lard.

Les chiens étaient à jeun, le jus leur fut donné par sonde. Nous avons outre le pH du tube digestif déterminé l'équilibre acido-basique chez les chiens avant et après qu'ils eurent avalé le jus. En nous basant sur les travaux de MM. AMBARD, CHABANIER, LOBO-ONEL, RIBADEAU-DUMAS et LÉVY, nous avons recherché surtout, outre le pH du plasma, et la réserve alcaline, toujours le rapport du chlore globulaire au chlore plasmatique, car, d'après ces auteurs, il est le test le plus fidèle de l'état de l'acidose. La prise du sang fut effectuée directement du ventricule sinistre du cœur, lorsque l'animal était à jeun. Les chiens, après avoir reçu un lavement de 200 cm<sup>3</sup> d'eau, ont reçu par sonde le jus de citron ou de pommes. 3—4 h. 30 après le repas de jus, une prise de sang fut effectuée de nouveau et, immédiatement après, les chiens ont été narcotisés à l'éther et nous avons prélevé le tube digestif et déterminé son pH dans ses différentes parties. Voici nos résultats. (Tableau II et III.)

Tableau II. *Chien N° 1.*

	Ph. à 25°	Res. alc.	Chlore globulaire	Chlore plasma- tique	Rapport Cl. pl. Cl. gl.
A jeun . . . .	7.59	51.3	1.87	3.51	0.53
4 h. après un re- pas de 350 cm <sup>3</sup> de jus de citron	7.49	23.3	2.13	3.54	0.60

*Chien N° 2.*

A jeun . . . .	7.60	52.3	1.46	3.45	0.42
5 h. après un re- pas de 400 cm <sup>3</sup> de jus de citron	7.57	32.8	1.60	3.39	0.47

*Chien N° 3.*

A jeun . . . .	7.60	43.3	1.98	3.62	0.54
4 h. après un re- pas de 500 cm <sup>3</sup> de jus de pomme	7.62	45.3	1.87	3.27	0.57

Tableau III. *Le pH du tube digestif.*

	Chien N° 1	Chien N° 2	Chien N° 3	Chien N° 4
pH à 25°	Nourri au jus de citron à pH = 2.18 Le tube dig. prélevé 4 1/2 h. après la dose de 350 cm <sup>3</sup> de jus de citron	Nourri au jus de citron à pH = 1.93 Le tube dig. prélevé 3 h. après la dose de 400 cm <sup>3</sup> de jus de citron	Nourri au jus de pomme à pH = 4.35 Le tube dig. prélevé 4 1/2 h. après la dose de 500 cm <sup>3</sup> de jus de pommes	Nourri aux pommes de terre (ordinaire- ment) et au lard Mort accident- elle
du suc d'estomac	2.68	2.61	—	1.80
" " duodenum	4.01	3.22	6.13	6.21 dil.
" " intestin	—	—	—	—
" " grêle de duodenum	—	—	—	—
environ 1 m	4.12	5.41	6.06	5.91
" " colon	7.4	5.21	6.20	6.57 dil.

Les chiffres obtenus au cours de cette expérience démontrent  
que le jus de citron provoque chez les chiens une déviation de

l'équilibre acido-basique vers l'acidose, tandis que le jus de pommes produit une déviation vers l'alcalose.

En ce qui concerne le changement du pH du tube digestif, nous voyons que chez les chiens nourris au jus de citron, le changement du pH du tube digestif est plus accentué tandis que le jus de pommes, ayant un petit pouvoir tampon ne produit pas de grands changements du pH du tube digestif du chien en comparaison avec celui d'un chien nourri de pommes de terre et de lard.

Ces recherches seront ultérieurement poursuivies par nous. Néanmoins, malgré le nombre insuffisant d'expériences faites, elles nous ont amené à supposer que ce n'est pas aussi le changement du pH du tube digestif qui joue un rôle important dans l'efficacité de la diète aux pommes.

En outre je voulais me convaincre de quelle façon agit la diète aux pommes sur l'équilibre acido-basique des enfants soumis à cette diète. J'ai déterminé à la Clinique Inf. à Wilno chez les enfants à jeun et après 24—48 heures de diète aux pommes la réserve alcaline, le Cl glob. le Cl plasm., le rapport  $\text{Cgl}/\text{Clpl}$  et dans quelques cas le pH du plasma.

Je présente à titre d'exemple 6 cas. (Tableau IV.)

Ces résultats accusent d'une façon assez nette que la diète aux pommes provoque une déviation de l'équilibre acido-basique vers l'alcalose. C'est surtout le Cl globulaire et son rapport au chlore plasmatique qui baissent, tandis que la réserve alcaline et le pH augmentent. Toutefois, cela ne nous semble pas aussi être la raison de l'efficacité de la diète aux pommes, car, en ajoutant à cette diète la solution de Ringer, nous obtenons les mêmes résultats, malgré que les solutions salées augmentent le chlore.

En terminant ma communication, je voudrais m'excuser de vous avoir présenté, Mesdames et Messieurs, des résultats n'ayant pas abouti à une solution définitive du problème de l'efficacité de la diète aux pommes. Mais ces recherches me paraissaient avoir une certaine importance et je serais heureuse si elles constituaient le moindre chaînon dans l'étude du problème mentionné, car nous espérons, comme l'a dit HEISLER, le créateur de la diète

Tableau IV.

N <sup>o</sup>	Nom et âge	Diagnose	Ph. à 25°	Res. alc.	Cl. gl.	Cl. pl.	Rapport Cl. gl. pl.
Colite haemor.							
1	Kunc. avant la diète aux pommes		7.57	58.2	2.04	3.40	0.60
	3 ans. après 24 h. de la diète aux pom.		7.59	59.3	1.95	3.43	0.57
Colite Méningite staphylo- coccique							
2	Symon. avant le régime aux pommes		—	47.6	1.98	3.82	0.51
	1 an après 48 h. du rég. aux pommes		—	49.0	1.71	3.67	0.46
Enterocolite							
3	Tamul. avant le rég. aux pommes		7.58	51.6	2.00	3.30	0.60
	6 mois après 24 h. du rég. aux pommes		7.60	57.4	1.75	3.01	0.58
Colite							
4	Miksz. avant le rég. aux pommes		—	51.0	2.19	3.46	0.63
	7 mois après 24 h. du rég. aux pommes		—	51.9	2.13	3.55	0.60
Néphrite							
5	Ad. avant le rég. aux pommes		—	61.3	2.10	3.68	0.57
	9 ans. après 48 h. du rég. aux pommes		—	62.3	1.93	3.45	0.55
Saine							
6	Mar. avant le rég. aux pommes		7.67	67.1	1.98	3.61	0.54
	adulte après 48 h. du rég. aux pommes		7.70	68.1	1.84	3.61	0.52

aux pommes, que cette diète non seulement deviendra une excellente méthode du traitement des diarrhées, mais qu'elle pourra servir de point de départ au développement de nouvelles idées dans le domaine du chimisme de l'appareil digestif.

C: 1.

## Über Beziehungen des Ovarialbrunsthormons zum Neugeborenen und zur Gebärenden.

Von MAX FRANK, Prag.

Schon HALBAN machte auf die Schwangerschaftsreaktionen beim Neugeborenen aufmerksam. Unter diesen ist die Anschwel-

lung der Brustdrüsen, die in verschieden grossem Ausmasse vorhanden sein kann, die affallendste. Die Brustdrüse des Neugeborenen entleert vom 3. bis 7. Lebenstage angefangen auf leichten Druck eine milchige Flüssigkeit mehrere Tage hindurch. Bei Frühgeburten unter 2000 gr. ist diese Schwellung und Sekretion nicht vorhanden. Von LAQUEUR und DE JONGH wurde das Entstehen der Brustdrüsen-schwellung auf Einfluss des Ovarialbrunsthormons (Obh.) zurückgeführt, das beim Neugeborenen meist bis zum 4. Lebenstage im Harn nachgewiesen werden kann. Mit dem Verschwinden des Hormons aus dem Körper, soll es dann zur Sekretion der Brustdrüse kommen. Dies wurde von den beiden genannten Autoren im Tierexperiment nachgewiesen. Das Fehlen der Brustdrüsen-schwellung bei Frühgeburten wurde von BRÜHL mit dem angeblich geringen Vorhandensein des Hormons im Körper der unreifen Frucht in Zusammenhang gebracht. Die wechselnde Grösse der Brustschwellung bei den verschiedenen Individuen einerseits, das Fehlen derselben bei Frühgeburten andererseits, gaben Veranlassung zu Untersuchungen darüber. Vor allem wurde die Ausscheidung des Obh. beim Neugeborenen, über deren quantitative Verhältnisse noch nichts mitgeteilt wurde, untersucht. Einige derartigen Bestimmungen sind in Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I.

Name	Geburts- gewicht	Grösse der Brustdrüsen- schwellung	Menge des ausgeschiedenen Hormons auf einen Liter Harn berechnet am			
			1.	2.	3.	4.
			Lebenstage			
K.	3100	erbsengross	6000	2000	1000	—
Sch.	2850	kleinerbsengross	8000	4000	2000	1000
M.	3680	kirschengross	8000	6000	2000	1000
B.	3250	erbsengross	8000	6000	2000	500
Sch.	2130	nicht tastbar	8000	4000	2000	1000
H.	2450	reiskorngross	6000	4000	2000	500

Aus den Zahlen dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Menge des ausgeschiedenen Obh. beim Neugeborenen keinen grossen Schwankungen unterworfen ist, und dass keine Beziehungen zwischen der Grösse der Brustdrüsen-schwellung und der Menge



des ausgeschiedenen Hormons bestehen. Aus den Zahlen geht auch hervor, dass das Fehlen der Brustschwellung bei Frühgeborenen nicht auf Hormonmangel beruht. Der Grund dafür dürfte die noch unvollkommene Entwicklung des Drüsengewebes sein, bei der die Wachstumsimpulse des Hormons noch wirkungslos bleiben. Werden doch die Drüsenbläschen, das sezernierende Parenchym erst vom 7. Fetalmonat ab gebildet. Wieweit die Wirksamkeit des Obh. von der naturgegebenen Anlage abhängig ist, geht daraus hervor, dass bei ein und demselben Individuum nicht nur die Schwellung, sondern auch die Sekretion der beiderseitigen Brustdrüsen sehr verschieden sein kann. Diese Beobachtungen finden ihre Analogie bei der laktierenden Mamma. Hier sind zwar die Grösserenunterschiede der beiderseitigen Drüsen infolge des inzwischen hinzugekommenen Fettpolsters meist verwischt, doch bildet es gar kein so seltenes Vorkommnis, dass die Milchproduktion der beiderseitigen Brustdrüsen eine sehr verschiedene ist. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass dieser Unterschied auf verschiedenen Anlagen und nicht auf verschiedenen Hormonmengen beruht.

LAQUEUR und DE JONGH schlossen aus ihren Tierversuchen, dass das Auftreten der Hexenmilch beim Neugeborenen an das Verschwinden des Obh. aus dem Organismus gebunden ist. Für diese Tatsache spricht auch eine, bisher noch nicht beobachtete Erscheinung beim menschlichen Neugeborenen. Wie aus den, in Tabelle II verzeichneten Fällen zu sehen ist, tritt bei Hinzukommen eines Icterus neonatorum die Hexenmilchsekretion verspätet auf. Diese Erscheinung hängt mit dem längeren Verweilen des Obh. im Körper dieser Neugeborenen zusammen. Die Untersuchungen von GSELL-BUSE zeigen nämlich, dass sowohl menschliche als auch tierische Galle das Obh. in oft reichlichem Masse beigemischt enthält.

Tabelle II.

Eintritt der Hexenmilchsekretion am					
3.	4.	5.	6.	7.	Lebenstag
4	6	8	5	1	In Fällen ohne Icterus neonat.
—	3	5	9	7	In Fällen mit Icterus neonat.

Weiterhin wurden die Mengen von Obh., die am Ende der normalen Schwangerschaft ausgeschieden wurden bestimmt, um zu erfahren, ob Beziehungen zwischen der Menge des Obh. und der Quantität der Milchproduktion bestünden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren folgende. Unter 25 Fällen wurden einmal 8000 M.E., in 7 Fällen 10000 M.E., in 10 Fällen 12000 M.E., in 4 Fällen 14000 M.E. und in 2 Fällen 16000 M.E. pro Liter Harn gefunden. Ein Parallelgehen der Menge des Obh. mit der Grösse der Milchproduktion konnte auch in Fällen, die längere Zeit beobachtet wurden, nicht festgestellt werden. Auffallend war es, dass in 2 Fällen, die das Hormon in grosser Menge ausschieden (14000 und 16000 M.E.) ein sehr rasches Ansteigen der Milchmengen in den ersten Tagen nach der Geburt eintrat.

Bei der systematischen Untersuchung über die Ausscheidung des Obh. am Ende der Schwangerschaft traten bei einer Reihe frühgebärender Frauen ganz eigenartige Verhältnisse zu Tage. Während bei einer Anzahl Frühgebärender vom 6. Graviditätsmonate an solche Mengen des Hormons ausgeschieden wurden, wie sie bei rechtzeitig Gebärenden gefunden wurden, schieden eine Reihe derartiger Frauen sehr geringe Mengen des Obh. aus, ohne dass bei denselben von gynaekologischer Seite irgendwelche Besonderheiten festgestellt werden konnten. Normale Hormonwerte wurden unter anderen immer bei vorzeitig beendeter Zwillingschwangerschaft, oder bei vorzeitig gebärenden luetischen Frauen gefunden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle III a zusammengestellt.

Die in Tabelle III b zusammengestellten Fälle von Frühgeburt, deren Mütter durch geringe Mengen des ausgeschiedenen Hormons auffielen, zeigen kaum gemeinsame Merkmale. Auch die Grösse der Placenta steht, wie das aus eigenen Untersuchungen hervorgeht, in keiner Beziehung zu der Menge des Hormons.

Ein direkter Zusammenhang zwischen vorzeitiger Geburt und geringer Ausscheidungsmenge von Obh. dürfte nicht bestehen, da dieses Zusammentreffen nicht bei allen Fällen von Frühgeburt gefunden werden konnte. Neben dem Obh. wird während der Gravidität auch das, zu diesem in Beziehungen stehende Corpusluteumhormon gebildet. Es ergibt sich deshalb aus dem hier

Tabelle III a.

Name	Geburts- gewicht gr	Letzte Menses	Tag der Geburt	Er- rechner Geburts- termin	Menge des ausgeschiede- nen Hormons pro Liter	Anmerkung
H.	2450	21.III	26.XI.	28.XII.	12000	
S.	2130	15.III	27.XI.	22.XII.	12000	
K.	1650	25.V	18.I.	2.III.	12000	Lues
K.	1600	27.VIII	9.II.	2.VI.	10000	
F.	1600	15.VIII	12.II.	22.V.	12000	
K.	2240	22.VI	18.II.	29.III.	14000	Lues
P.	1650	10.VII	25.II.	17.IV.	12000	Zwillinge
	1850					
C.	1440	9.VII	9.III.	16.IV.	10000	Eklampsie
M.	1550	20.VIII.	15.III.	27.V.	12000	
H.	1760	7.IX.	18.III.	13.VI.	12000	Zwillinge
	1700					
P.	1300	19.IX.	29.III.	26.VI.	12000	Zwillinge
	1010					
K.	840	6.IX.	8.IV.	13.VI.	14000	Lues
Sch.	2280	29.VII.	11.IV.	5.V.	12000	
P.	2000	2.VIII.	14.IV.	9.V.	14000	

Tabelle III b.

Name	Geburts- gewicht gr	Letzte Menses	Tag der Geburt	Errechner Geburts- termin	Menge des ausgeschiede- nen Hormons pro Liter
M.	1580	15.IV.	17.XII.	22.I.	5000
M.	2300	10.V.	10.I.	17.II.	6000
M.	1850	1.V.	17.I.	7.II.	5000
St.	2450	15.V.	18.I.	22.II.	8000
W.	1700	4.VI.	30.I.	11.III.	6000
N.	1950	28.V.	7.II.	7.III.	6000
C.	2400	20.VI.	22.II.	27.III.	6000
S.	1600	28.VII.	1.III.	5.V.	5000
P.	1640	28.VII.	26.III.	5.V.	8000

mitgeteilten die weitere Frage, ob quantitative Veränderungen in der Bildung des Corpus-luetumhormons, dessen protective Beeinflussung der Schwangerschaft aus dem Tierexperiment bekannt ist, oder ob besondere Korrelationen im Vorhandensein beider Ovarialhormone an dem Zustandekommen einer vorzei-  
tigen Geburt beteiligt sind.

**Discussion:**

Dr. A. YLPPÖ (Helsingfors).

Allein durch das mechanische Drücken der Brustdrüse kann die Milchsekretion bei neugeborenen in beträchtlicher Weise gesteigert werden. Dies bildet leicht bei quantitativen Bestimmungen eine grosse Fehlerquelle. Die interessante Frage warum die Frühgeburten unter ca. 1400 g. kleine Hexenmilchproduktion aufweisen, scheint in erster Linie auf der mangelhaften anatomischen Entwicklung der Brustdrüse zu beruhen.

Dr. M. FRANK (Prague) (Reply).

Männliche und weibliche Neugeborene scheiden gleiche Mengen des Hormons aus. Dem Einwande, das durch häufiges Drücken die Brustdrüse zur Sekretion angeregt wird, kann entgegnet werden, dass Unterschiede in der Sekretion der Brüste beider Seiten bereits vom 1 bis 3 Sekretionstage festgestellt werden konnten, zu einer Zeit also wo durch das Exprimieren noch keine nennenswerten Veränderungen in der Sekretion gesetzt werden konnten.

C: 2.

### **Die Bedeutung von Lebensalter, Geschlecht und Jahreszeit für die Krankheiten des Kindesalters.**

Von Dr. **TIBOR KROMPASZKY**, Budapest.

Die charakteristische individuelle Beschaffenheit eines Organismus, die ihn in physischer, psychischer und biologischer Hinsicht von anderen Organismen unterscheidet, entfaltet sich unter dem Einfluss von endo- und exogenen Faktoren. Die endogene Grundlage wird von jenen Eigenschaften vertreten, welche dem Sperma und dem Ei entstammen (Konstitution). Nach der Befruchtung ist der sich entwickelnde Organismus exogenen Einflüssen ausgesetzt, die zum Teil neue Eigenschaften zur Entfaltung bringen, zum Teil die bestehenden Eigenschaften modifizieren (Kondition).

Für die normale Konstitution ist sowohl die Proportionalität der anatomischen, physiologischen und funktionellen Systeme, wie die harmonische Korrelation ihrer Tätigkeiten bezeichnend. Eine Veränderung der Proportionalität und der harmonischen Korrelation führt zu charakteristischen Verschiebungen des Gleichgewichtes. Je nach der Beschaffenheit dieser Gleichgewichtsveränderungen kommen die verschiedenen, von der Norm abweichenden sogenannten Konstitutionstypen zustande.

Die konstitutionelle Eigenart bestimmt die Reaktionen des Organismus nicht nur im normalen — d. h. gesunden — Zustande, sondern auch bei Erkrankungen (SCHAFER: Die Kenntnis der Konstitution ist die Waffe der ärztlichen Vorsorge). Doch wird auch in vielen Fällen der endogene Faktor bestimmen, ob eine exogene Schädigung eine Krankheit hervorzurufen imstande ist oder nicht. Besonders einleuchtende Beispiele für die Abhängigkeit der Disposition von den endogenen Gegebenheiten sind jene Krankheiten, bei denen die prädisponierende Rolle des Geschlechtscharakters unverkennbar ist. Doch hängt die jeweilige Disposition nur zum Teil von den endogenen Faktoren ab. Manchmal sind schon dazu exogene Schädigungen nötig, um die endogenen Elemente an die Oberfläche zu fördern, zu aktivieren, wie wir das bei verschiedenen Geisteskrankheiten erfahren. Ein anderes Mal führen die exogenen Einwirkungen scheinbar unabhängig von endogenen Faktoren zur Entwicklung bestimmter Dispositionen, ohne dass auch in diesen Fällen die endogenen Faktoren ihre richtunggebende Rolle aufgeben würden.

Es ist längst bekannt, dass der Rhythmus des Temperaturwechsels, bzw. der Rhythmus der klimatologischen und meteorologischen Veränderungen im allgemeinen parallel geht mit der rhythmischen Periodizität der Häufigkeit bzw. Abnahme einzelner Krankheiten.

BLONSKY hat zahlenmässig bewiesen, dass jene Kinder, die im Frühjahr zur Welt kommen viel kräftiger, schwerer und geistig besser entwickelt sind als jene, die im Herbst geboren werden. BLONSKY geht so weit, die Mütter aufzufordern, im Frühjahr zu gebären, da es ja auch für die Entwicklung der Pflanze nicht gleichgültig ist, wann die Saat erfolgt. — Die meteorologischen

Einflüsse können entweder ständig und unmerkbar wirken, oder sie können ein rhythmisches Gepräge besitzen. Mit Letzteren kann sowohl das häufige Auftreten gewisser, an die Jahreszeiten gebundener Krankheiten, wie z. B. Rachitis und Tetanie, in Zusammenhang gebracht werden, als auch die im Frühjahr erfolgende Veränderung der Tuberkulinallergie und die von der Jahreszeit abhängende Geschwindigkeitsänderung des kindlichen Körperwachstums. Auch das sogenannte Stenosenwetter wäre hier zu erwähnen. LÖSCHER hat beobachtet, dass Croup und ähnliche Kehlkopferkrankungen sich häufiger bei nord-nordöstlichem Wind, hohem Barometerstand, Trockenheit und dichter Luftelektrizität einstellen. Nach RUDDER wird Croup von einem dynamischen Faktor der Witterung begünstigt, der plötzlich neben schwankendem Barometerstand einen hohen Luftdruck und einen synkronen Wetterumschlag hervorruft, wobei Schichten mit höherem Luftdruck den Platz von Schichten mit niederem Luftdruck einnehmen. Nach ihm wäre der verantwortliche Faktor in dem mehrfach wechselnden Luftdruck zu suchen.

Von den endo- und exogenen Faktoren, die die jeweilige Disposition bestimmen, schien der Einfluss von Geschlecht, Alter und Jahreszeit dazu geeignet, am grossen Material der klinischen Ambulanz geprüft zu werden. Ich habe aus diesem Gesichtspunkte das Material von 10 Jahren (1921—1930), im Ganzen 200,031 Fälle, statistisch verarbeitet. Ich habe bei den häufiger vorgekommenen Krankheiten die absolute Zahl der Fälle, ihre Verteilung nach Geschlecht und Lebensalter, die perzentuelle Verteilung und den Zeitpunkt ihrer Beobachtung festgestellt.

Im Folgenden beschränke ich mich auf die Registrierung der Endergebnisse. Ich bemerke noch, dass alle Krankheiten, bei welchen die relativ geringe Anzahl der Fälle oder andere, die genaue Bewertung störende Momente die Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen fragwürdig erscheinen lassen könnten, unberücksichtigt blieben.

#### Krankheiten.

*Meningitis tuberculosa.* Von allen tuberkulösen Erkrankungen des Kindesalters ist hier die Sterblichkeit am grössten.

Zwar hält im ersten Lebensjahr die Sterblichkeit mit der bei Pneumonia caseosa und Tuberculosis miliaris vorkommenden gleichen Schritt, vom 2. bis zum 5. Lebensjahr fallen jedoch die meisten Sterbefälle hier vor. Die Gefahr vermindert sich nach dem zehnten Lebensjahr und kommt bei Erwachsenen noch weniger in Frage.

Im Säuglingsalter ist die Sterblichkeit der Knaben grösser (58 %), im Alter zwischen 5—9 Jahren ist das Verhältnis gleich, zwischen 9—15 erreichen die Mädchen den Knaben gegenüber einen Vorsprung von 26 %. Es mag hier die Pubertät im Spiele sein, oder auch die grössere Morbidität der Mutter (Vater 33.3 %, Mutter 46.6 %). Der Einfluss des letzteren Umstandes wäre mit der innigeren Verbundenheit der Mädchen mit der Mutter zu erklären. Im Endergebnis sind es die Knaben, deren Sterblichkeit grösser ist (55.6 %).

Die grosse Sterblichkeitsziffer der ersten drei Lebensjahre dürfte darauf beruhen, dass in diesem Alter die Möglichkeit der Ansteckung am grössten ist. Die Resistenz, die Möglichkeit einer Lokalisation in den Bronchialdrüsen, die perifocale Gesundheitstendenz sind recht gering und somit ist der Weg einer meningalen Metastase geebnet.

Die Meningitis tuberculosa zeigt auch eine grosse Schwankung nach Jahreszeiten. Die meisten Fälle treten in März und April auf. Als Ursache kommt die grössere Ansteckungsmöglichkeit während der Wintermonate, die Verschlechterung der hygienischen Verhältnisse und die endokrine Krise des Frühjahrs in Betracht.

*Lungentuberkulose.* Die Sterblichkeitsziffer ist im Säuglingsalter am höchsten — ungefähr 10—20 %, um das zehnte Lebensjahr am niedrigsten. Nach diesem Alter steigt sie wieder an. Die primäre Tuberkulose findet sich am häufigsten zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr; intumeszierender Hilus und infiltrierende Tuberkulose treten vor dem neunten Jahr auf. Nach der Pubertät werden die Fälle seltener. Der 10 % betragende Vorsprung der Mädchen beruht auf der weiter oben erwähnten konstitutionellen bzw. dispositionellen Grundlage. Die grössere Morbidität der Kinder unter sechs Jahren ist mit der intensiveren

häuslichen Ansteckungsmöglichkeit zu erklären. Die Krankheit kulminiert in März und April.

*Exsudative Pleuritis.* Von insgesamt 1224 Fällen waren 633 Knaben und 491 Mädchen, also um 12 % mehr Knaben. Die Anzahl der Fälle verteilt sich folgendermassen: im Säuglingsalter sehr selten, im Alter zwischen 1—3 Jahren 12 %, zwischen 3—7 Jahren 38 %, zwischen 7—14 Jahren 50 %. Die Tendenz ist also eine ansteigende. Mein eigenes Datenmaterial besagt, dass die meisten Fälle von Pleuritis exsudativa von Mai bis Juni vorfallen.

*Lymphoma.* Die chronische Vergrösserung der submandibularen bzw. der Lymphdrüsen am Halse befällt Mädchen und Knaben in gleicher Anzahl. Die Fälle verteilten sich folgendermassen auf die verschiedenen Altersstufen: unter 1 Jahr 26 %, 1—3 Jahre 21 %, 3—7 Jahre 32 %, 7—14 Jahre 43.4 %. Zeit des häufigsten Vorkommens ist März.

*Spondylitis.* Die Anzahl der betroffenen Knaben ist um 14 % höher. Erkrankungen fallen nicht vor dem 1. Jahre vor, die Häufigkeit beträgt 37.5 % zwischen 3—7 Jahren, 31.6 % zwischen 7—14 Jahren. Kulminiert im April.

*Erythema nodosum.* Kann als Leiden der grösseren Kinder betrachtet werden. Kommt zwischen 7—14 Jahren in 48 % vor. Mädchen erkranken daran häufiger (von 302 Kindern waren 170 Mädchen). Unter 1 Jahr höchst selten (1 %). Häufigstes Vorkommen in Mai und September. Kommt im Frühjahr öfter als im Winter vor. Seinem Auftreten folgen fast gesetzmässig tuberkulöse Erscheinungen. Auch die Tatsache spricht für eine tuberkulöse Ätiologie, dass die Kulminationskurve mit derjenigen der tuberkulösen Erkrankungen parallel geht bzw. zusammenfällt.

*Skrofulose.* Im grössten Prozentsatz bei Kindern zwischen 1—3 Jahren zu finden (38 %). Bei Knaben seltener (46 %) als bei Mädchen (54 %). Häufigstes Auftreten im Frühling.

*Peritonitis tuberculosa.* Dieses Leiden ist am häufigsten im Alter von 3—10 Jahren. Unter einem Jahr befanden sich 11 Fälle (9.8 %), die Anzahl der 2—5-Jährigen war 63 (56.2 %), der 6—14-Jährigen 38 (33.9 %). Das Vorkommen von Peritonitis im Säuglingsalter ist demnach gar nicht so selten. Von den



306 Fällen FALUDI's waren acht Kinder weniger als ein Jahr alt, während FRANK (Leipzig) 5 Fälle angibt, die Kinder von 4,  $4\frac{1}{2}$ , 8,  $8\frac{1}{2}$ , 9 Monaten betrafen.

*Rachitis und Tetanie.* Von 1062 Fällen waren 636 Knaben (59 %), 426 Mädchen (41 %). 60 % der Erkrankungen entfällt auf Kinder unter einem Jahr. Obwohl KEHRER, HIGIER und THIEMICH Tetanie bei Neugeborenen beschrieben haben, fällt der grosse Teil der Erkrankungen auf den 3.—4. Lebensmonat. In unserem Material sind die Knaben mit 18 % Vorsprung in der Mehrheit. Die Anzahl der Erkrankungen wächst vom Winteranfang bis zum Frühjahr, um den Kulminationspunkt bei uns im Mai zu erreichen. Die Kulmination zeigt je nach der geographischen Lage Abweichungen, so ist z. B. in Deutschland nach GÖTT der Sommer als Tiefpunkt zu betrachten. Tetanie wurde bisher nur an solchen Orten beobachtet, wo auch Rachitis vorkommt (ESCHERICH). Japan ist nach IWAMURA frei von Rachitis, aber nachdem in Toyokama Tetaniefälle entdeckt wurden, konnte eine gründliche Untersuchung auch Rachitis feststellen. Die Rachitis ist zwischen dem 40. und 60. Breitengrad am häufigsten, während sie in den Tropen und in der Nordpolgegend nicht vorkommt. Bei uns ist sie eine Krankheit der armen Leute, während sie in Indien die Kinder der vornehmen Kasten befällt, die aus religiösen Gründen vor dem 2.—3. Jahre nicht der Sonne ausgesetzt werden dürfen. Über 3000 M. Seehöhe ist keine Rachitis zu finden.

Die wichtige Rolle der Sonne wird am besten dadurch bewiesen, dass das Leiden meistens im Spätherbst, Winter und Frühjahr auftritt. Dasselbe gilt von der Tetanie (Frühlingsgipfel, Moro). Der Umstand, dass in den arktischen Gegenden Rachitis und Tetanie nicht vorkommen, obwohl dort wenig Sonne scheint, ist dem zuzuschreiben, dass die Eskimos viel Lebertran zu sich nehmen, welches bekanntlich antirachitische Faktoren enthält. Die hormonale Frühlingskrise umwandelt die rachitische Stoffwechselstörung in eine tetanoide Stoffwechselstörung, sie ändert weiterhin die Hypophosphatämie in eine mit relativer Phosphatvermehrung einhergehende Hypocalcinämie (GYÖRGY). Ein ähnlicher, wenn auch minder ausgeprägter Prozess spielt sich

auch im gesunden Organismus ab. In den Monaten April—Juni findet der Prozess sein Ende, indem die stärkere Sonnenbelichtung durch Vermehrung der ultravioletten Strahlen das D-Vitamin vermehrt, was zur Heilung der Rachitis und gleichzeitig zum Aufhören der Tetanoidgrundlage führt. Die Rachitis findet sich in 93 % im Alter zwischen drei Monaten und drei Jahren und die Zahl der Knaben überragt die der Mädchen bloss um 2 %. Die Kulmination ist im Mai. Nach JAKOBS und HEUSS hat man in Deutschland die Häufung von Eklampsien bei Gelegenheit der Einstömung kalter Luftschichten beobachtet, die Orte, wo die Messungen vorgenommen wurden lagen alle auf einer Isobare von 760 mm genau zwischen Zyklon und Antizyklon. Somit zeigten jene Monate, die infolge ständiger gegenseitiger Durchdringung von warmen und kalten Luftschichten kühl waren, eine Vermehrung der eklamptischen Fälle. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass es sich mit Croup ähnlich verhält. Auch die Spasmodie des Säuglingsalters deutet auf Meteorotropismus (Tetanoliklima, MORO). Die galvanische Erregbarkeit wird zu dieser Zeit gesteigert, die latente Tetanie aktiviert.

*Epilepsie.* Von 980 Fällen 560 (57.1 %) Knaben, 420 (42.9 %) Mädchen, somit Knaben in einer 14%-igen Mehrheit. Je näher dem Pubertätsalter, desto höher die Anzahl der Fälle, 56 % der Erkrankungen sind bei den 7—14-Jährigen zu beobachten. Kulmination im Sommer. Bei Kindern unter einem Jahr ziemlich selten (8 Fälle).

*Pavor nocturnus.* Bei Knaben in 62.1 %, bei Mädchen in 47.6 %. 44 % der Fälle kommen auf Kinder von 3—7 Jahren. Am häufigsten Ende des Winters und im Frühling.

*Enuresis nocturna und diurna.* Prozentzahl der Knaben 57.4 %, der Mädchen 42.6 %, der schulpflichtigen Kinder 62 %. Diese Daten stimmen mit früheren Erfahrungen überein. Am häufigsten in den Herbst- und Wintermonaten, am seltensten im Frühjahr.

*Loquela difficilis.* 66.3 % Knaben, 33.6 % Mädchen.

*Chorea minor.* 34.1 % Knaben, 65.9 % Mädchen. Wir haben sie als Erkrankung des späteren Kindesalters zu betrachten, indem 77 % auf die 7—14-Jährigen entfallen. Die deutsche Stati-

stik besagt, dass die meisten Erkrankungen im Winter und in den ersten Frühlingsmonaten stattfinden. Die vierteljährliche Schwankung gestaltet sich bei unserem Material folgendermassen: I. Viertel 37.5 %, II. 21.6 %, III. 17 %, IV. 26.5 %. (Bei TH. GÖTT 37.5 %, 26.3 %, 13.2, 25 %. Auch OLLENBERG macht ähnliche Angaben.) Die Kulmination ist im Januar, nach CRAMER im Mai. Das Leiden zeigt sich höchst selten bei Kindern unter einem Jahr, die Statistik weist nur zwei solche Fälle auf. Die Perzentzahl der Knaben bzw. Mädchen stimmt mit den entsprechenden Daten der deutschen Statistik überein.

LENÁRT erklärt den Einfluss von Lebensalter, Geschlecht und Jahreszeit auf die Chorea minor mit deren hormonalem Ursprung. Seinen Feststellungen gemäss spielt dabei die (vielleicht nur relativ) verminderte Funktion der Nebenschilddrüse eine bedeutende Rolle.

*Mongolische Idiotie.* Die Verteilung auf die Geschlechter ist schwankend, uncharakteristisch, die verschiedenen Autoren sprechen bald dem einen, bald dem anderen Geschlecht das Übergewicht zu. Bei uns zeigen die Knaben einen Vorsprung von etwa 10 %. Höchst selten bei unehelichen Kindern. Was nun die geographische Lage anbelangt, ist sie in England am verbreitetsten. Die meisten Patienten sterben an einer interkurrenten Krankheit bevor sie das 14. Lebensjahr erreicht haben. Geschwister werden sehr selten von dieser Krankheit ergriffen, die Literatur kennt im Ganzen drei Fälle (LEWKOWICZ, BRUDZINSKY, DEGENKOLB). — *Einfache Idiotie* 61 % Knaben, 38 % Mädchen.

*Exsudative Diathese.* Sie manifestiert sich bedeutend öfters im Kindesalter als bei Erwachsenen. Das Maximum wird im Säuglingsalter erreicht und nach vollendetem 3. Lebensjahr erfolgt ein rascher Rückgang. Nach BOHN steigt die Anzahl der Fälle im Alter von 11—13 Jahren, was unsere Erfahrungen nicht bestätigen. Nach MORO und KOLB tritt die Krankheit während der ersten drei Lebensmonate am häufigsten auf. Nach WISS entfielen von 241 Fällen 59 Knaben und 27 Mädchen auf das erste, 26 Knaben und 17 Mädchen auf das zweite, 18 Knaben und 16 Mädchen auf das dritte und 11 Knaben und 12 Mädchen auf das vierte Vierteljahr. Die Knaben behaupten einen

Vorsprung von 20 % den Mädchen gegenüber, bei MORO und KOLB einen Vorsprung von zwei Dritteln. Blonde und blauäugige Kinder sind in der Mehrzahl. Am häufigsten tritt diese Krankheit — wie auch Tetanie und Rachitis — im Winter und im Frühjahr auf.

*Invagination* ist eine in Mitteleuropa und Deutschland verhältnismässig seltene Krankheit, während sie in Amerika (MONRAD, WORTMANN), England und Dänemark häufiger vorkommt. Nach BIRKENFELD hat sie sich seit dem Kriege verbreitet. Alle Autoren stellen einmütig fest, dass die Invagination eine Krankheit des frühen Kindesalters ist. Der statistische Durchschnitt verschiedener Autoren beträgt im ersten Lebensjahr 61.7 %, die Kurve erreicht ihre Höchstwerte im 5. und 9. Monat. COLLIER hat in den ersten Wochen, PLENG in den ersten Tagen Invagination beobachtet, CHIARI beschreibt einen seltenen Fall angeborener Invagination, MONNIER den eines fötalen Falles. Knaben kommen in grösserer Anzahl vor. Es mögen unsere eigenen Daten folgen: von insgesamt 70 Fällen 46 Knaben (65 %), 25 Mädchen (34.5 %), also im Verhältnis von 2 : 1. Mit BARDRAM's Daten übereinstimmend haben auch wir 40 % vor dem vollendeten 1. Lebensjahr beobachtet, während GRAY die doppelte Anzahl erwähnt. Grössere Häufigkeit in Juli und Oktober.

*Pylorusstenose.* Nach I. IBRAHIM soll für dieses Leiden besonders die germanische Rasse disponieren. In Italien wurde bisher kein einziger Fall festgestellt, während Frankreich nach 1905 einige typische Fälle zu melden weiss. Am häufigsten kommt diese Krankheit in England und Deutschland vor. Die Prädisposition des männlichen Geschlechts ist unbestreitbar, nach IBRAHIM werden 80 % Knaben und bloss 20 % Mädchen betroffen. Unsere Zusammenstellung weist 732 Knaben und 268 Mädchen auf. Nach SCHOTTEN ist das erstgeborene Kind der Erkrankung besonders ausgesetzt. Charakteristisch sind Familiarität und Neuropathie. Die Fälle häufen sich in April, August und September.

*Habituelle Konstipation.* Von 2012 Fällen waren 904

Knaben (44.9 %), 1108 Mädchen (55.1 %). Die Superiorität des weiblichen Geschlechtes beruht auf konstitutioneller Grundlage. Häufung der Fälle in März.

*Oxyuriasis.* 501 Fälle, darunter 193 Knaben (38.5 %) und 308 Mädchen (61.6 %). Im Säuglingsalter ist die Krankheit selten, da einestails in diesem Alter keine Ansteckungsmöglichkeit besteht, andernteil die Milchdiät die Entwicklung der Larve nicht begünstigt. Im Gegensatz hierzu gibt REINDORF an, dass 5 % der Säuglinge an Oxyuriasis leidet.

Unsere Daten besagen, dass der Prozentsatz der Erkrankungen im Alter von 3—7 Jahren 41 %, im Alter von 7—14 Jahren 33.9 % ausmacht. Recht viele Erkrankungen fallen auf die Monate Januar und Februar.

*Ascariasis.* 202 Fälle, davon 75 Knaben (37.5 %), 127 Mädchen (62.9 %). Am häufigsten bei den 3—7-Jährigen (42.3 %). Kuhnination im April.

*Pyelocystitis, Cystitis.* Das bevorzugte Alter ist das dritte und vierte Viertel des 1. Lebensjahres, so dass die Krankheit nur höchst selten in den ersten drei Monaten auftritt. Am häufigsten kommt sie bei 3—7 Jährigen vor. Mädchen erkranken daran ungleich häufiger: von 818 Fällen waren 106 Knaben (13 %), 712 Mädchen (87 %). GÖPPERT erklärt dies mit der konstitutionellen Schwäche der Mädchen, bei denen er in 23 % exsudative Diathese vorfand. Gute Körperpflege scheint gegen Cystitis zu schützen, denn nach demselben Autor betrug die Anzahl der Erkrankungen in den niederen Klassen 62 %, in den mittleren Schichten 34 %, in der Oberklasse 4 %. Nach GÖPPERT fallen die meisten Fälle auf die Sommermonate, bei uns auf Juli.

*Bronchialasthma.* ENGEL zählt dasselbe in PFAUNDLER-SCHLOSSMANN's Werk zu den seltenen Krankheiten. Charakteristisch sind folgende Zahlen: unter 154,000 Kranken hat KISSEL 5 Asthmatiker gefunden, unter 400,000 Kranken eines russischen Spitals gab es 19 Asthmafälle; wir haben in einer Gesamtzahl von 200,000 ambulanten Patienten 38 Knaben und 13 Mädchen verzeichnet. Wie es scheint, prädisponiert die Pubertät in erhöhtem Maße für diese Krankheit, da 66 % aller Fälle die 7—14 Jährigen

betrifft. Häufigstes Auftreten im Frühling und Herbst. Auch HEUBNER hat Knaben in grösserer Anzahl gefunden.

#### Ansteckende Krankheiten.

*Keuchhusten* ist an das Geschlecht gebunden. In allen Ländern der Erde gehen in den ersten 5 Jahren mehr Mädchen als Knaben daran zugrunde, nach der englischen Statistik entfallen auf 100 Knaben 136 Mädchen. Ob die Morbiditätsstatistik das gleiche zeigen würde, wissen wir nicht. Jedenfalls scheinen unsere Daten in dieselbe Richtung zu weisen, indem auf 804 Knaben 894 Mädchen, d. h. um ungefähr 5 % mehr, fallen.

*Diphtherie*. Nach GROSSER sterben in den ersten drei Jahren mehr Knaben als Mädchen, während bei den 5—10 Jährigen das Verhältnis umgekehrt ist. BAGINSKY schreibt diesen Umstand dem Zufall zu, da seiner Ansicht nach bei seinen Kranken nichts vorlag, was dafür verantwortlich gemacht werden konnte. Nach unseren statistischen Daten sind die Mädchen bei *Diphtheria faucium* mit 2 %, die Knaben bei *Diphtheria faucium* und Croup mit 17 % im Vorsprung. Einzelne Autoren haben Diphtherie-Epidemien zur Zeit des Vorrückens der Gletscher beobachtet. Nach OCHSENIUS häufen sich die Fälle bei plötzlich eintretender Senkung des Luftdruckes und hohem Feuchtigkeitsgehalt der Luft. Somit zeigt auch die Diphtherie Meteorotropismus. Kulmination in November. — *Laryngitis crouposa*. 106 Knaben und 48 Mädchen; am häufigsten zwischen 1—3 Jahren (42 %), später seltener. Nach S. MAYER manifestiert sich bei Knaben eine auffallende Erstickungsangst, eine ominöse Unruhe und Blässe. Die Halsdiphtherie tritt bei Mädchen häufiger auf, doch finden sich die ernsteren Fälle in grösserer Anzahl bei Knaben. Nach demselben Autor figurieren Knaben in grösserer Anzahl bei schweren Toxikosen, septischen Pyämien, bei Fällen mit hämorrhagischen Symptomen und auch in der Mortalitätsstatistik.

C: 3.

## Über die körpereigene Ultraviolettstrahlung (Gurwitscheffekt) im Kindesalter.

Von H. MAI, München. Univ. Kinderklinik.

Es sind jetzt gerade 10 Jahre her, seit der russische Histologe GURWITSCH eine höchst eigentümliche Beobachtung mitteilte. Er hatte nämlich gefunden, dass von wachsendem Gewebe ein (zunächst noch nicht genauer definierbarer) Einfluss ausgeht, der anderes, ebenfalls wachsendes Gewebe im Wachstum beschleunigt. Richtet man beispielsweise eine Pflanzenwurzelspitze senkrecht gegen die Fläche einer anderen Pflanzenwurzel, so finden sich nach entsprechender Zeit an der exponierten Seite mehr Mitosen, als auf der abgewandten. GURWITSCH, der diese ersten Grundversuche an Zwiebeln machte, nennt die Wurzelspitze, von der die Wirkung ausgeht, den Sender, die andere, an der sich die Wirkung zeigt, Empfänger, Detektor. Andere pflanzliche und tierische Zellen verhalten sich ähnlich. In Sprossung begriffene Hefe lässt sich sowohl als Sender, wie als Detektor gut verwenden. Der Effekt lässt sich in diesem Fall an der Sprossenzahl oder noch besser an der Zunahme der Individuenzahl erkennen. Ebenso sprechen Bakterienkulturen auf diesen Wachstumsreiz an. Unter den tierischen Geweben eignet sich das für gewöhnlich in sehr reger Vermehrung begriffene Hornhautepithel am besten; auch hier deutliche Zunahme der Mitosen.

Worauf beruht nun diese merkwürdige Wirkung? Es hat die Analyse dieser Vorgänge klar ergeben, dass hier nicht chemische oder thermische Einflüsse im Spiele sind, sondern eine Emission kurzwelliger im Ultraviolett liegender Strahlen statthat. Quarz ist nämlich die einzige Substanz, die, zwischen Sender und Detektor geschaltet, die Wirkung nicht beeinflusst. Glas oder Celluloid heben den Effekt vollkommen auf. Im Laboratorium von GURWITSCH wurde die Strahlennatur auch dadurch erwiesen, dass die Wirkung durch Quarzprismen in einer optischen Gesetzen streng gehorchenden Weise abgelenkt und auf theoretisch vorhersehbare Gebiete projiziert werden konnte. Aus der Erkenntnis der Strahlennatur und ihrer zuerst entdeckten Wirkung, die Mi-



tosenbildung zu fördern, entstand der heute zwar nicht mehr ausreichende, aber eingebürgerte Ausdruck: *mitogenetische Strahlung*.

Die Zwischenzeit hat eine grosse Zahl von Vorgängen finden gelehrt, an denen der Effekt der mitogenetischen Strahlung erkennbar ist, daneben aber eine Fülle von Quellen, aus denen mitogenetische Strahlen entstehen. Besonders überraschend war die Entdeckung, dass auch unorganische Abläufe einen Teil ihrer Energie in Form solcher Strahlen abgeben. Man hatte nämlich gesehen, dass frisch entnommenes Blut kräftig strahlt, diese Wirkung aber in wenigen Minuten einbüsst, sie jedoch nach Zusatz von Traubenzucker wieder gewinnt. Der naheliegende Schluss, es sei die Glykolyse mindestens zum Teil als Energiequelle zu betrachten, führte dazu, auch andere Fermentprozesse zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass viele durch Fermente bewirkte Vorgänge mit Emission von Gurwitschstrahlen verbunden sind, unter denen uns proteolytische und peptische Abbauprozesse besonders interessieren. Und schliesslich gelang es sogar, zunächst im Blutmodell, dann aber auch an rein chemisch ablaufenden Oxydationsreaktionen die Energieabgabe in Form kurzwelliger Strahlen zu erweisen.

Nun wurde behauptet, je ausgedehnter und allgemeiner das Vorkommen der mitogenetischen Strahlung sei, desto uninteressanter wäre das Problem. Indessen ist das Strahlungsvermögen mitnichten eine allgemeine Eigenschaft aller Organe und Gewebe und auch der einzelne biologische Sender, ein bestimmtes Organ etwa, verhält sich garnicht immer gleich. So strahlt beispielsweise das Auge sehr kräftig bei ausgeruhten und ausreichend ernährten Individuen. Es mindert sich oder schwindet diese Eigenschaft aber im Hunger und bei Ermüdung.

Auch bei der Strahlung des Blutes sind diese Einflüsse sehr deutlich erkennbar und erschweren natürlich den Versuch, Zusammenhänge zwischen bestimmten Krankheiten und der Blutstrahlung zu finden.

Eines aber scheint neben verschiedenen weniger gesicherten Beobachtungen Tatsache zu sein, deren klinische Ermittlung wir SIEBERT (Berlin) verdanken: Das Blut von Carcinomkranken besitzt keine mitogenetische Strahlung und zwar schon zu einem



Zeitpunkt — wie der Tierversuch (Gurwitsch) lehrt — an dem die Geschwulst sonst noch keinerlei Zeichen macht.

Uns Kinderärzten liegt natürlich das Krebsproblem sehr ferne. Desto mehr fesselt unsere Aufmerksamkeit ein Gebiet, dessen Zusammenhang mit kurzweiliger Strahlungsenergie uns längst geläufig ist. Von der Rachitis nämlich wissen wir doch, dass sie durch Zufuhr ultravioletter Strahlen — künstlichen oder natürlichen Ursprungs — heilbar ist. Der Weg dieser Heilung ist die Aktivierung des im Organismus, hauptsächlich im Gehirn vorhandenen Ergosterins zum antirachitischen Faktor.

Es wurde schon vor Jahren einmal die Möglichkeit ausgesprochen, dass die mitogenetische Strahlung mit der Entstehung des antirachitischen Vitamins etwas zu tun haben könnte. SCHITTENHELM und EISLER hatten nämlich die mitogenetische Strahlung von keimender Gerste benützt, um Ergosterin damit zu aktivieren und berichten über Erfolge mit dem auf diese Weise erhaltenen Produkt gegenüber der experimentellen Rattenrachitis. GYÖRGY prüfte diese Versuche nach und konnte sie nicht bestätigen.

So wenig ein Versager solcher Versuche wunderlich ist — die Intensitäten der Strahlung sind ja minimal — so wenig kann er als Gegenbeweis gelten, dass nicht doch ein Zusammenhang der erwähnten Art besteht. Sicher herrscht doch im Zusammenspiel der Körpersäfte und -zellen ein innigerer Kontakt, als im Experiment zwischen dem Gerstenkorn und der öligen Ergosterinlösung.

Vielleicht könnte ein Unterschied in der Blutstrahlung gesunder und rachitischer Säuglinge die Frage beantworten, ob der gesunde Organismus sich seinen Bedarf an antirachitischem Vitamin quasi durch »Eigenbestrahlung« selbst herstellt. Rein theoretisch ist ein Unterschied im Strahlungsvermögen schon deshalb denkbar, weil die Glykolyse, die wir als Hauptenergiequelle der Blutstrahlung kennen, dem Rachitiker weitgehend fehlt.

Wir haben nun das Blut einer Reihe von Kindern untersucht, teilweise mit biologischen Detektoren, grösstenteils aber mit subtilen physikalischen Methoden in Zusammenarbeit mit Dr. BARTH vom Physikalischen Institute der Universität München (Prof. GERLACH).

Das bisherige Ergebnis der Untersuchungen lässt sich dahingehend zusammenfassen: Das Blut des gesunden Kindes besitzt fast stets eine kräftige mitogenetische Strahlung und zwar, wie Marconi fand, schon in den ersten Lebenstagen. Fieber und Krankheiten, die den Gesamtzustand nicht grundlegend in Mitleidenschaft ziehen, haben offenbar wenig Einfluss auf die Blutstrahlung. Dagegen fehlt sie bei schwer geschädigtem Allgemeinzustand, bei Dystrophien, Lebensschwachen, auch bei sonst normalen Frühgeburten. Für unsere engere Fragestellung aber war uns wichtig, dass bisher alle untersuchten floriden Rachitiker kein genügendes Strahlungsvermögen besaßen, während ausheilende, besonders spasmophile Säuglinge auffallend stark strahlendes Blut hatten.

Eine endgültige Bestätigung der oben erwähnten Annahme muss freilich erst viel umfassenderen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

#### Discussion:

DR. ALFRED F. HESS. These observations are most interesting. Can you measure the rays quantitatively or make any statement in regard to their intensity?

MAI, Schlusswort: Aus den biologisch gemessenen Effekten lässt sich die Intensität der mitogenetischen Strahlung nicht ablesen, wie dies auch Gurwitsch und Mitarbeiter betonen. Eine Arbeit von Barth über die Intensitätsmessung mit physikalischen Methoden befindet sich im Druck („Naturwissenschaften“).

*Nachtrag bei der Korrektur:* Nach dem Kongress sind im Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilkunde Referate zweier italienischer Arbeiten (Biddau und Spolverini) erschienen, deren Inhalt mit unseren Ergebnissen vollkommen übereinstimmt.

C: 4.

### **The Value of Treating Nasal Blockage and its Complications by Diastolisation.**

By **AGNES BERNFELD**, Reading.

Assistant Medical Officer, County Borough of Reading.

I am indebted to Dr. WELLS, Chief Aurist to the L. C. C. for bringing this method to my notice, to Dr. RAFFINESQUE of Paris

for giving me the brilliant results obtained in France and to Dr. GAUTIER of Paris (1923), the originator of this method, for giving me much of the literature on the subject.

*Technique.* The instrument consists of a hollow supple rubber bougie 10—12 cms. long, closed at one end, the other being blunt and triangular, its diameter increases by degrees and its shape takes the curve of the nasal canal. Bougies are supplied in four sizes. The bougie is sterilized, the closed end lubricated with medicinal paraffin and after cleansing the nasal cavities it is introduced into the nasal cavity until it reaches the pharynx where it reaches the vicinity of the Eustachian tube. It is exceptional to encounter any real difficulty in passing the bougie through the nasal canal, it is so very supple yet it is firm enough neither to bend nor twist itself, its introduction causes no pain and can be gently and easily done. The first application is sup- portable, the second rarely disagreeable. Once the instrument is in place, it is connected with a rubber bulb by means of a glass nozzle; thus the bougie can be gently inflated and deflated with air. Now a series of movements of the bougie up and down the axis of the nasal canal takes place gently and without compression. Thus a very real massage of the nasal mucous membrane is given. To this procedure Dr. GAUTIER has given the name «Diastolisation». The dilatation produced is not the result of a distension of the nasal fossae, but to retraction of the nasal mucous membrane due to the massage.

Dr. GAUTIER gives the following explanation of his treatment:

1. The nasal canal adapts itself to progressive dilatation without any painful sensation.
2. Through its mechanical and osmotic action the dilatation renders the nasal mucous membrane supple, prevents segregation of secretions in its folds, encourages the glandular action causing a modified secretion and active re-absorption of excessive exudates.
3. Through its physiological and vasomotor actions the dilatation re-establishes the action of the lymphatics. It is a powerful means of reflex therapy.

4. The nasopharyngeal dilatation aerates the lachrymal canal, the sinuses of the face, the Eustachian tubes and increases the nasopharyngeal resonance. It soothes pain.
5. It re-establishes the functional equilibrium.

The treatment is a lengthy one lasting 5—6 months as it is impossible to get the time in to treat each child more than once a week. Possibly this accounts for the number of children ceasing to attend after 2—3 months. The parents think they are cured because they see a definite improvement and stop coming.

352 cases have received this treatment since September 1928. Of these 64 ceased attending for the reasons given above. Thus 288 cases received full treatment with curative results — 235 being for chronic nasal catarrh.

Interesting factors have come out in the remaining 53 cases as follows:

Deafness — 8 cured; 9 much improved.

Atrophic nasal catarrh — 2 cured.

Vacuum frontal headache — 4 cured.

Otorrhoea — 12 cured (eardrops were used for a few weeks only during the 5 months treatment by diastolisation).

Diminution of enlarged tonsils (+++) — 17 cured (a special iodine paint was used in addition).

Impediment of speech — 1 much improved and is still under treatment.

Lastly this treatment shows there is some relation between vasomotor affections of the nose and bronchial asthma as illustrated in the following case. A boy of eight years was brought to the clinic in July 1931 with the history of having suffered from frequent bronchial asthma attacks from the age of four years. On examination the turbinates were found to be swollen and unhealthy. He was diastolised and in January 1932 discharged as cured from the original condition of the nose. The parent reports 11 months later that he has not had any more asthma attacks and is quite well now.

The age of the children treated ranges from 2 to 16 years.

After  $4\frac{1}{2}$  years trial of the method, I can say with confidence that from a medical point of view the method appears to be of great value, judging not only from the results obtained but also by the voluntary remarks made by the parents and children when they give thanks for this treatment on being discharged as cured.

C: 5.

### **The Mechanisms of Nephrosis in Sinusitis in Children.**

By **SIMON L. RUSKIN, M.D.**, New York.

The problem of nephrosis in relation to sinusitis is one that has fortunately been illuminated in the last ten years. It is the purpose of this paper to point out as closely as possible the physical and bio-chemical background for systemic disturbances arising from nasal disease. It is important to point out the work of McKIM MARRIOTT, DEAN and others who have demonstrated the profound influence of appropriate nasal therapy in kidney disease. In my earlier work in 1928 on Sinusitis in Children, I attempted to differentiate the types of nasal disturbance by the type of renal damage corresponding to it. The work presented in this paper is the continuation of that investigation.

A knowledge of sinusitis comes to us directly from the study of the nose; indirectly, through the disturbances which manifest themselves systemically. This latter becomes a useful line of approach because of the radically different types of renal damage observed. On one hand, we see a strikingly hemorrhagic, severe, acute renal picture usually passing under the name of acute nephritis, with its origin frequently designated as, infective, toxic or allergic; the other, a slowly proceeding picture of oedema, albumin loss and peculiar yet profound blood chemical changes, variously named as nephrosis. This paper will be devoted to the latter mechanism, being a study of the physico-chemical disturbances incident to the type of sinusitis that produces the picture of nephrosis.

Let us first study the nose and the accessory nasal sinuses anatomically for its bio-physical aspects. The accompanying illustration of frontal section taken through the nose and ethmoids of a seven year child shows a striking feature. To the left of the vertical line we see the ethmoid cells covered by an almost single celled layer supported by loose reticular structure and forming an almost perfect dialysing membrane. There are barely any glands and such as are present lie close to the sinus orifice. Here we have a mechanism for rapid transudation of large volumes of fluid and similarly an area for movement in the opposite direction or absorption. This is independent of the question of organisms per se and can be viewed from the light of those physical factors determining the movement of fluids as influenced by electrolytes, lipoids and PH. Here we will observe first, a movement of fluid and formed blood elements in the inflammatory response to infection passing from the circulation through the membrane into the sinus cavity, followed by a period in which equilibrium will be restored, and then a movement in the opposite direction whereby fluid and the disintegrated products of blood elements, such as cholestrin, unsaturated and saturated fatty acids and products of protein decomposition in the various stages will be absorbed. The rate of absorption of these substances is determined by a change of PH which will be later demonstrated. This entire mechanism is thus one that may be completely reversible; yet on the other hand, a continuation of the local pathology with a persisting stimulus to transudation may produce a balanced system proceeding in both directions continuously, so that the blood stream loses fluid, formed blood elements and electrolytes while it takes on part of the fluid, electrolytes of altered charge, cholesterol, saturated and unsaturated fatty acids and glutathione, the products of cellular disintegration.

This continuous chemical exchange profoundly influences the oxidation reduction mechanism of the blood. The continuous absorption of unsaturated fatty acids would in itself be sufficient to deprive the oxidation mechanism through its reaction with the bivalent ferrous ion, and, so interfere with the formation of oxyhemoglobin thus influencing the characteristically

low hemoglobin content of the blood. The reduction mechanism as performed by the hydrogen acceptor glutathione has received but the scantest recognition in medical literature but yet must be reckoned with as an integral factor in the utilisation of complex chemical compounds in normal metabolism.

The remarkable buffer mechanism of the blood maintaining itself within a narrow range of PH through its proteins, calcium and phosphorus is also different from the PH of the secretions accumulated in the sinus cavity. Thus we see in Mittermaier's chart, the average PH for chronic catarrhal antrum contents was between 7.9 and 8.76 whereas, the chronic suppurative ranged between 6.3 and 7.6. The chronic catarrhal secretions were to a large extent bacteriologically negative and the PH ranges well above and below that found in the blood stream so that a disturbance in equilibrium between both sides of the sinus membrane may last a very considerable time, as will be seen from the subsequent reports, and, thus produce serious biochemical deficiencies resulting, as we shall see, in disturbances producing the picture of nephrosis. One could practically consider the physical relationship between the body fluids and the sinus contents as separated by a semi-permeable membrane and creating a state of Donnan Equilibrium.

Looking still closer again at the anatomical structure of the nose from its bio-physical aspect we see that to the right of the line in our first illustration is chiefly the lateral nasal wall, the turbinates and the nasal septum. Histologically, we see here an entirely different mechanism. The mucosa is firmly united to a submucosa extremely rich in blood supply; the inferior turbinate with large distensible venous sinuses surrounding rich groups of mucous and serous glands chiefly the latter; while the middle turbinate has direct blood vessel supply and a distribution of glands chiefly mucus producing. Around the sinus orifice and on the septum are profusely scattered mucous and serous glands. Here we have a mechanism devoted largely to protection of the respiratory tract. This protection consists in a secretion composed of mucoprotein. The mucin is a relatively inert substance acting as mechanical envelope for foreign bodies and providing a defen-

sive layer against entrance to the mucosa. The studies of the chemical structure of the muco-proteins by P. A. LEVENE, brings it into a place of great significance. He points out the close chemical relationship of the muco-proteins to hexosamines which resembles in character the plant cellulose, but, in animals forms an important constituent in the skin, skeleton, connective tissues, the serous and mucous membranes; in fact, all of those tissues which perform either an architectonic or protecting function. The function of these nitrogenous sugars is different from that of the simple sugars and they do not possess the same tendency to burn in the organism as do ordinary sugars. Their loss through any channel must be accorded the same attention that is associated with the loss of the non-nitrogenous sugars. The work of REMEGOR and SEPALOVA tends to indicate that in the metabolism of cholesterol there may be a transformation into carbohydrate. I venture to suggest that this relationship may be bound up with the nitrogenous sugars of the hexosamines. According to P. A. LEVENE, the muco-proteins are a complex of carbohydrate and proteins. The carbohydrate complex is relatively not variable whereas the protein radical varies with the different tissues. The carbohydrate group of all mucoproteins is conjugated with sulphuric acid and is built up of four components, sulphuric acid, acetic acid, hexosamine and glucuronic acid. These four factors are, interestingly enough, commonly associated with the detoxicating action of both the liver and the kidney.

Thus we see that the anatomical physical structure determines two different types of secretion; on the one hand, we have in the sinus lining a mechanism for transudation, rich in nucleo-proteins; while on the other hand, in the nasal lining, a true secretory structure producing a discharge rich in muco-proteins. Although both mechanisms usually occur together, yet the predominance of one or the other prevails. I would point out here that the loss of nucleo-proteins from a continuously discharge sinus mucosa, or from the so-called catarrhal rhinitis, will produce bio-chemical changes leading to what I would call hyponucleo-proteinemia and resulting in disturbance of the albumin globulin ratio, and high cholesterol with the picture of nephrosis,



whereas a severe loss of secretion affecting the nasal and pharyngeal mucosa must be viewed as associated with the loss of mucoprotein and those substances used by the liver and kidney in detoxicating mechanisms, and associated with the acute picture of toxic nephritis. That combinations of both pictures occur is also common experience. These two bio-chemical pictures likewise fit in with clinical experience. Nephrosis is as a rule bound up with the chronic sinusitis whereas the acute nephritis is associated with nasopharyngitis, tonsillitis, and the exanthemata. The occurrence of either nephrosis or nephritis following scarlet fever and influenza is clinically explained by the findings that although both of these diseases may cause profound involvement of the nasal mucosa with formation of large sloughs and protracted convalescence, yet, they are equally able to cause the worst forms of sinusitis.

These two differentiations of nephrosis and nephritis in association with nasal and accessory sinusitis seem to be borne out in direct therapeutic test. Additional evidence is thus presented to indicate that nephrosis may be considered as a bio-chemical disease in much the same light as diabetes — a metabolic disease with a break-down of nucleo-protein balance in which the kidney suffers like other tissues, and, permits the escape of proteins for lack of nucleic acid radicals in circulation. I have been able to demonstrate, as will be seen later, that by supplying the nucleotides both by mouth and hypodermically, we can promptly diminish the elimination of albumin through the kidney, and cause the excretion of large amounts of fluids from the intestinal canal with a dramatic disappearance of oedema in a few days.

This picture is a thing apart from that of nephritis in which the loss of detoxicating function is the outstanding factor and the elements I have described in mucoproteins the substances chiefly in demand.

That these two biophysical and biochemical mechanisms from the accessory nasal sinuses and the nose also affect adults is obvious, but, anatomically the child is different from the adult. A glance at illustration No. 2 of the nose of a one year child shows the predominating presence of the nasal structures, while

in the adult as illustrated in No. 3, the accessory sinus mucosa is of far greater extent. Similarly we find that the younger the child the greater will be its tendency towards the loss of mucoprotein and the biochemical disturbances associated with it. Thus, we see frequently transient acute nephritis with rapid resolution. A child having a nasal discharge from early infancy with an associated sinusitis gives the most pronounced evidence of nucleo-protein loss as is illustrated in case 1, because its diet is as a rule not adapted to adequate nucleoprotein replacement. The adult diet, however, gives a much better opportunity for nucleo-protein replacement and we see accordingly much less nephrosis of nasal origin.

It is not my purpose to present an all inclusive conception of nephrosis but rather to pick out those manifestations associated with nasal disease and to secure for them a proper evaluation. In an excellent review of «Hypoproteinemia, A Condition Common to Many Disorders» ELI MOSCHCOWITZ points out the significance of protein loss in the causation of nephrosis, but, makes no mention of nasal diseases. When one stops to consider that in rhinitis and sinusitis there is often continuous discharge made up of nucleoproteins and mucoproteins, that the discharge will be present through the day and night, for weeks and months or often years, associated subsequently with bronchitis and bronchiectasis, one receives a much more impressive conception of nasal disease. What metabolic adjustments have to be made to meet this constant demand has also received scant attention. That the thymus gland plays an important rôle in this function would appear most probable. The nucleic acid content of the thymus is still the richest source of this substance in the animal body. It is also apparent that compensatory mechanisms against the loss of nucleotides set in, thus we see early a hyperplasia of lymphoid tissue in these cases and cervical adenitis, hypertrophied tonsils and adenoids develop. These patients also do not do well following removal of the tonsils and adenoids, puffiness of the lower lids frequently sets in following the procedure and the parents date the beginning of serious trouble usually to the post tonsillectomy period. In more severe cases systemic compen-

satory mechanisms arise. We see a general lowering of metabolism and diminished thyroid activity almost the counterpart of the increased thyroid activity in the increased nucleic acid metabolism in cancer. Another mechanism for the lowering of metabolism is the lowering of the oxidation reduction mechanism of the blood through the excessively low hemoglobin formation. These compensatory mechanisms can be carried to a point where even in the presence of nucleotide deficiency a relative increase in pyrimidine bases may occur. The therapeutic administration of nucleotides as I suggest must, therefore, be associated with aids to the general metabolism by way of the thyroid as well as by the improvement of the hemoglobin function of oxidation and reduction.

A closer study of nucleic acid metabolism may show that the removal of nucleic acid forming lymphoid tissue may induce a compensatory lowering of thyroid activity and thus accounts for the increased weight so frequently observed after tonsillectomy.

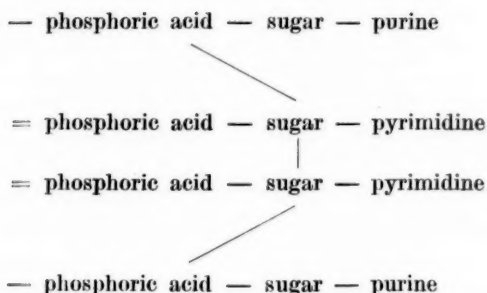
It is well for us at this point to branch off into a simple analysis of the chemistry of nucleic acid so that we may be able subsequently to analyse critically the chemical significance of its loss.

Nucleic acid when conjugated with albumin or globulin forms a nucleoprotein. As a rule the protein elements may change with the different tissues where the nucleoprotein is formed but the nucleic acid radicles are relatively constant.

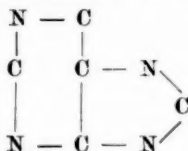
Nucleic acid is composed of four nucleotides, two of which are purines, having as the nitrogen containing base adenine and guanine respectively. The other two nucleotides are pyrimidines having the nitrogen containing bases thymine and cytosine. In plant nucleic acid instead of thymine we have uracil.

All four nucleotides have a common structure, thus, the base is united with a glucoside which, in animal nucleic acid is D-ribose, as well as to phosphoric acid.

Thus a picture of nucleic acid, according to Dr. P. A. LEVENE, is as follows:



Let us now look closer at their chemical structure. The first two nucleotides are purines and have the general structure:

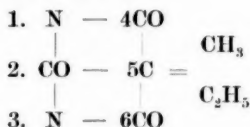


To this type of structure belong the well known stimulants and duretics, caffeine, theobromine, theophyllin. Adenine which has been shown to play a rôle in the stimulation of the reticulo endothelial system and more recently to be closely related to vitamin B is of this structure.

Guanine has as yet received but little physiologic light. The other two nucleotides, thymine and cytosine are again different from the purines, they are the pyrimidines and have the structure:



To this group of structures belong barbituric acid and the depressants. Thus veronal would be.



The change of different groups on the 5 carbon gives us phenobarbitol (luminal) amytol, etc. The still further breakdown of the pyrimidine yields hydantoin



from which is derived the profound depressant nirvanol. The final oxidation of the pyrimidines goes off into urea,  $\text{CO}_2$  and pyruvic acid.

Thus we see that in nucleic acid we are dealing with a balanced mechanism of stimulants and depressants. It is also obvious that in the purine nucleotides we are dealing with substances related to Vitamin B and water metabolism whereas in the pyrimidines we are dealing with depressants, the accumulation of which would induce a state of stupor or coma. Thus WELLS points out that «animals deprived of Vitamin B not only fail to grow and develop neuritis but they suffer marked alterations in the body tissues, especially the endocrine glands and a decreased desire for or capacity to utilize foods. The water content of the tissues may be increased even without frank oedema and the nucleic acid content of the tissues is decreased.» FUNK first suggested the relationship of Vitamin B to pyrimidines, but, later observers (WILLIAMS and others) have found evidence indicating to them that Vitamin B is either a pyrimidine or a purine derivative. WEDGWOOD believes that a deficiency in Vitamin B results from chronic infection and that such deficiency, whether produced by dietary defect or disease predisposes to anaphylactic sensitization. The recent report from India indicating the close relationship of irradiated adenine sulphate to Vitamin B is significant. It is also interesting to note that DENEL and WEISS in experimentally induced polyneuritis for Vitamin B deficiency found the amount of cholesterol high except in the adrenals.

The guanine nucleotide is probably related to  $\text{CO}_2$  exchange, but, the literature on that is almost barren.

The pyrimidines probably play the most significant rôle in the fatal cases. As a factor in uraemia may be viewed the incomplete destruction of the intermediate oxidation products of the pyrimidines with, if I may say, auto-narcosis. We know that creatine and creatinine are markedly elevated because they are easily quantitatively determined, but, if we retrace the formation of creatine and creatinine we find they are related to the strong hypnotic «nirvanol» phenyl ethyl hydantoin which can induce stupor for a period of a week or more and in some cases convulsions associated with a leukopenia. The injection of nucleic acid likewise induces first a lowering of leukocytes followed, however, by a subsequent pronounced rise above the original level. This first drop in leukocytes can be eliminated by omitting the pyrimidine nucleotides and employing only the purine nucleotides of adenine and guanine. Thus we see a close relationship between the stupor inducing pyrimidine derivatives and uraemia.

It has been shown by BAUDISCH, BAUDISH and PFALZ, that the pyrimidines which will resist oxidation by strong acids, will, however, suffer ready oxidation in almost a catalytic manner by the action of either pentaerythro aquo ferroate or pentaerythro amine ferroate into  $\text{CO}_2$  urea and pyruvic acid. Both of these iron preparations are remarkably close in structure to hemoglobin. A deficiency in iron catalysis of the blood hinders the proper oxidation and metabolism of the pyrimidines. Such hemoglobin deficiency is the usual concomitant to the oedema in nephrosis and nephritis. Thus the deficiency in the oxidation reduction ability and iron catalysis of the blood is the probable basis of the accumulation of non-protein nitrogen. The indications, therefore, are for the therapeutic use of iron, liver extract and stomach extracts to complete oxidation. The pentaerythro aquo ferroate should especially be useful.

Similar to the analysis just made of nucleo-proteins in the rôle of nephrosis comes the analysis of muco-proteins with the loss of sulphuric acid, hexosamines, acetic acid and glucuronic acid and the associated picture of nephritis. This latter syndrome is, however, not the subject of this paper and will be treated in a subsequent communication.

The clinical course of nephrosis may be followed in all its aspects as a sequel to sinusitis. Just as we have many grades of hyperthyroidism ranging from a moderate increase in basal metabolism to thyrotoxicosis so we find a wide range of nephrosis from slightly above physiologic levels as evidenced by recurrent puffiness of the lower lids to severe nephrosis. In my work on «Sinusitis in Children» in 1928, I pointed out that puffiness of the lower lid is pathognomonic of sinusitis in children and often in adults. Sinusitis in children tends also to cause a bloated pseudo-robust appearance, which varies from an appearance of vigor to that of a pasty yellow complexion with the onset of the discharge. A series of metabolic tests on this type of patient showed in general a lowered basal metabolism. Deeper still than the relationship of thyroid activity in its general influence on basal metabolism is the direct action of iodine on the splitting of pyrimidines. LAWRENCE W. BASS and OSKAR BAUDISCH have demonstrated that the stable pyrimidine ring can be ruptured under mild biologic conditions by iodine yielding urea and acetol.

In the presence of a deficient oxidation reduction mechanism, such as occurs in nephrosis, one can readily appreciate the value of thyroxin, as an aid in the completion of oxidation of the intermediate oxidation products of nucleic acid, the pyrimidines. Viewed from this light, thyroxin has a distinct rationale and is indicated in a rising NPN in the blood.

That nephrosis can be viewed as a systemic disease incident to a disturbance in the blood plasma proteins with alteration in the relation of the albumin and globulin ration has been pointed out by EPSTEIN and others and recently revied by MOSCHCOWITZ. It is the object of this paper to supplement the conception of hypo-proteinemia as a cause of nephrosis with the hypothesis that the deficiency in protein is only part of the mechanism, the balance of the deficiency being the nucleotides in nephrosis and the hexosamines, sulphuric acid, glucuronates that are lost through mucoproteins in nephritis. The demonstration of this contention is clear in the accompanying case reports wherein the high protein diet by itself failed, but, when supplemented by the administration of nucleotides gave a brilliant result.

The demonstration that injection of nucleotides in nephrosis tends to diminish the albumin loss in the urine would suggest that the spilling over of albumin by the kidney may be retarded through the formation of nucleoproteins which would have a different osmotic tension because of its larger molecular structure. The fact that globulin which is of larger molecular structure than albumin is more readily retained is strongly suggestive of this relationship.

The oedema in nephrosis could be compared to the oedema in diabetic acidosis after the administration of alkali therapy where there is a sudden reduction of diuresis because of reduction in sugar excretion. In nephrosis the reduction of the nitrogenous bases probably play a similar rôle. Of still greater significance must be the rôle of the nitrogenous sugars, the hexosamines, in their influence on the permeability of the vessels for proteins. WELLS points out the marked effect of amines in increasing the hydration of colloids.

To further indicate that the nephrosis secondary to sinusitis is a deficiency disease and not direct kidney damage it is well to remember again MARRIOTT and CLAUSENS classical work summarizing the evidence that the oedema of so-called acute nephritis does not depend upon the kidney: 1) complete nephrectomy does not lead to oedema 2) when lesions, morphologically identical with those of acute Bright's disease, are produced by certain toxic agents, oedema does not occur. 3) Oedema may occur before there is any evidence whatsoever of renal involvement 4) the oedema is not due to retention of salt by the kidneys. On the other hand there is a definite salt retention by the tissues 5) that there is a change in the permeability of body cells is shown by the fact that when a tourniquet is placed on the arm of a patient with Bright's disease fluid passes from the blood into the tissues.

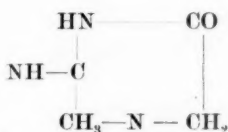
The relationship of the water retention in nephrosis receives considerable illumination in the case here reported when we study the manner in which the oedema disappeared with the improvement of the patient. Instead of a pronounced increase in urinary output we note that the urinary output was increased only moderately, but, that 5000 cc. a day of fluid left by way of the rec-



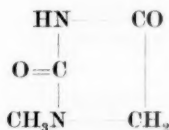
tum. If the kidney were the deranged mechanism, improvement of general condition should be associated with improvement of kidney output. That such was not the case indicates the systemic character of the disease from another angle. The rectum apparently is able to influence the water metabolism of the body to a very great extent. This conception receives further support from the work of WILLIAM and DICK who have shown that appreciable amounts of non-protein nitrogen metabolites are eliminated in the stools by purgation. The higher the concentration of non-protein nitrogen in the blood the higher is the concentration in the liquid feces. The occurrence of diarrhea apparently follows the administration of nucleotides.

Although the test for creatine and creatinine give us an indication of the endogenous metabolism of nucleic acid, yet it is not enough and finer tests must be developed for the identification of the pyrimidines, and, the hydantoin in the blood stream in nephrosis and nephritis.

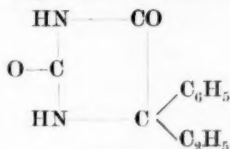
It clarifies the picture to see the close relationship between creatinine



and methyl hydantoin



and the pronounced depressant nirvanol



This conception receives added confirmation from the experimental work of M. DOYEN who showed that the injection

intravenously of the whole nucleic acid in dogs induced narcosis. My own experimental work on rabbits showed that the cessation of narcosis induced by phenobarbital occurred after the intravenous administration of the oxidizing agent pentacyano aquo ferroate.

How important it is to maintain active and complete oxidation mechanisms for these bodies has received all too little attention. Since the complex iron salts such as penta-cyano aquo ferroate and iodine liberating compounds possess these oxidative properties their employment becomes of paramount importance. Since it has been shown by BAUDISCH and PFALTZ that the splitting of pyrimidines, by ferrous salts is markedly activated by sunlight, the use of ultraviolet light should also take its place in the enhancement of oxidative processes. In contrast to the pyrimidines we find that the purines, caffeine and theobromine, as shown by W. E. BURGE produce an increase in catalase with resulting increase in oxidation by stimulating the liver to an increased output of this enzyme. Even though in the presence of a high NPN the administration of the purine nucleotides adenine and guanine would therefore not be detrimental.

Bearing in mind the biochemical mechanism already discussed arising from protracted or severe nasal sinus disease, let us turn to the vitally important related mechanisms, tissue permeability and water metabolism, both of which are apparently profoundly influenced. The differences in the permeability of cells and tissues according to HÖBER have led to two views concerning the nature of the membranes (a) that they have the properties of a solvent and (b) that they have those of a sieve for molecules. Many authors are inclined to combine both views, the solubility theory and the pore theory in the sense that a complex structure of membranes would qualify to act as a solvent as well as a sieve. A series of investigations by COLLANDER and BARLUND, MOND and HOFFMAN, and S. SCHONFELDER have brought about the result that a number of non-electrolytes with relatively small molecules permeate more rapidly than their lipid solubility would indicate. This behavior is explained by the assumption that, in addition to passage through the lipid of the plasma membrane,

diffusion through does take place. To a consideration of the mechanism of renal damage this is significant for while urea, because of its known small molecular size, possesses a ready permeating ability for the renal membrane, the large unoxidized intermediate products of nucleic acid metabolism would not penetrate as readily, thus the stimulation of oxidation of these substances such as the pyrimidines into urea pyruvic acid, or acetol and  $\text{CO}_2$  is essential to normal kidney function.

It is hard for one to think of nephrosis without feeling that the rôle of water is vitally involved. I would just mention that it would be significant to have data on the «bound» water in the tissues as compared to the «free». The work of BAUDISCH and PFALZ showing that pentacyano aquo ferroate which oxidizes catalytically the pyrimidines contains a molecule of bound water is suggestive of this rôle. HILLS study indicates that less than 2 % of the water in the blood system is «bound». NEWTON and MARTIN have pointed out that the «bound» water per gram of dry colloid tends to increase with decreasing colloid content, they believe that bound water content is frequently related to the state of dispersion of the colloid, increasing with increased dispersion and decreasing during coagulation. In hypo-proteinemia and hyponucleo-proteinemia there would likewise be a diminished colloid volume and an increased tendency to «bound» water status, deserving of serious study, not yet undertaken.

JOCHUS also notes that hydremia in children is paralleled by a fall in plasma proteins and plasma viscosity which he takes to indicate that the excess water in the plasma is free and not bound by plasma colloids. It would lead us too far afield to go into the consideration of the observations of MCQUARRIE that at least certain types of epilepsy appear to be due to disturbed water relationships and that when water is withheld from the patient, the patient becomes free from seizures and may remain entirely free from seizures, providing that the water intake is reduced to a minimum. But I mention it to point out that if sufficient urea is added to the injected water the seizures do not develop; thus showing that the completed oxidation products of nucleic acid metabolism influence the state of water metabo-

lism. Add to this the fact that the administration of phenyl ethyl barbituric acid (luminal) which we have shown to be closely related to the pyrimidine nucleotides also has a favorable influence. I have introduced these latter conceptions to indicate the wide sphere of influence resulting from hypo-nucleoproteinemia and hypo-proteinemia and their relation to water balance aside from the direct demonstration of its influence on the kidney mechanisms.

Most significant for us perhaps in this consideration of water balance is the rôle of cholesterol. In chronic sinusitis with retention of secretion I have earlier pointed out that the disintegration of purulent sinus contents will in time become inspissated and yield on antrum washing, a yellowish fatty substance which, on examination, is rich in pure cholesterol crystals. At times, the washing will show merely the cholesterol crystals in considerable quantity. Let us look now at the effect of cholesterol and lecithin on water and acid base economy in rabbits as studied by DEHMLOS and SOLE and DEBKINTZ. They found that cholesterol injected into rabbits caused a transfer of Cl and water from the tissues into the blood and urine resulting in a pronounced hydraemia and a very high Cl value for both blood and urine. Lecithin on the other hand, causes a retention of water by the tissues, a concentration of the blood and a minimal content of Cl in both blood and urine. Paradoxically these conditions are reversed under prolonged cholesterol or lecithin feeding. In such cases cholesterol favors a retention of water and Cl by the tissues and decreased urinary excretion, whereas the lecithin fed animals showed an increase in urinary water and Cl elimination. It is suggested that this antagonistic behavior is due to the effect on cell permeability. For our consideration it is significant that cholesterol in prolonged absorption will lead to retention of water and Cl by the tissues and decreased urinary excretion.

The frequent finding of cholesterol in sinus contents may be of interest in the mild cases of nephrosis with the puffy lower lids and general pastiness. In nephrosis, however, so great is the accumulation in the blood and the excretion through the kidney, that the absorption of cholesterol from the sinus cavity cannot

be an important factor. On the other hand, several lines of experimental research would tend to indicate that cholesterol metabolism is bound up with nucleic acid formation. I would point to the work of REMEGOR and SEPALOVA who showed that cholesterol may be concerned with a transformation into carbohydrate. That this is the source of the d'ribose, the sugar radical in the nucleotide, is worthy of investigation. The diminution of nucleic acid formation would thus leave unmetabolised considerable amounts of cholesterol.

There are other features in this regard worthy of our consideration. ST. LASKOWINSKI showed that «the cholesterol content of the blood though very variable always increases with the increased defensive powers of the organism». The work of TICHOMIROFF M., likewise showed the ability of nucleic acid to precipitate and bind toxalbumin both of bacterial and non-bacterial origin. That a close relationship exists between cholesterol and nucleic acid is shown also in the affinity; both have proteins. GARDNER and GAINESBOROUGH showed that cholesterol and cholesterol esters are thrown down with proteins in precipitation with  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . There is a loss, however, of about 20 % of the sterol. This must represent sterol so intimately associated with the proteins as to be difficult of extraction by shaking the alkaline solution with ether. Different proteins show much the same power of retention for cholesterol in the free as in the ester state. The work of STRAUS showing that cholesterol is excreted normally through the intestine similar to that of the nucleotides and not through the kidney except pathologically helps to point to the mechanism of lipid nephrosis as a deficiency disease associated with a disturbance in nucleic acid metabolism.

In a similar sense the failure to utilize the phosphoric acid which goes to make up the nucleic acid allows of an increase in concentration of serum phosphate, as well as the increase in cholesterol. If this is correct then according to the formula of KUGELMASS and SHOHL and of FREUDENBERG and GYÖRGY for the diminished concentration of calcium ions there would follow a hypocalcemia which is precisely what we find in Lipoid nephrosis.

Thus we see that from many angles we are able to support

the conception that lipoid nephrosis is a deficiency disease related to nucleic acid metabolism and amenable to treatment through administration of the nucleotides or the nucleic acid bases chiefly adenine and guanine.

It is also apparent that in the treatment of the disease the eradication of the sinusitis is of fundamental necessity and has been described in my earlier papers.

The dietary factors in the treatment also are deserving of more consideration than the present paper allows. I would merely point out the necessity not only for a high protein diet, but, a high nucleoprotein diet.

#### *Case reports.*

*Baby Christina.* Age five. Was first seen at home Dec. 10, 1932.

*Previous History* — revealed that since birth the child has had continuous head colds with profuse nasal discharge, and, recurrent tonsillitis. Two and a half years ago had severe attack of tonsillitis and cervical adenitis.

*Present History.* Eighteen months ago the child began to have puffiness of the lower lids. This lasted for about a month with no other symptoms. Examination at the end of that period showed four plus albumin in the urine. Blood chemistry showed cholesterol 259. Albumin globulin ratio reversed, double refractile bodies in the urine, no retention of nitrogenous substances, no hypertension, no hematuria at any time. He was seen by Dr. A. EPSTEIN six months later at which time he was put on a high protein diet and thyroxin, with no improvement. He received thyroid orally up to grams XV a day without effect. His weight prior to the onset of nephrosis was 40 lbs. at this time it was 54 pounds. He was placed on the common diuretics and received digitalis, potassium acetate, sodium acetate, sodium citrate, the theophyllin series, parsley seeds, juniper berries. He then received an acid ash diet with potassium chloride with no benefit. Subsequently, he was placed on an alkaline ash diet with no effect. He was at the Babies Hospital, under the observation of Drs.

MACKINTOSH, LITTLE and LOEB, where the diagnosis of lipoid nephrosis and nephritic abscess was made. He was again given thyroid treatment without effect and was subsequently sent home. Salyrgan was tried without benefit.

*Physical examination.* Physical examination revealed a very much bloated child with pronounced generalized oedema. The face was distorted by the oedema, the extremities pale with a translucent sheen, the scrotum and penis markedly oedematous and abdominal ascites present. His weight was 48 pounds.

Nasal examination showed a purulent discharge from both middle meati; the mucosa was atrophic and pharynx congested. The tonsils were moderately enlarged and pale.

*Treatment.* The child was placed on nasal bacteriophage therapy, the D'HERELLE type being employed, 1 cc. instilled into each nostril three times a day.

In conformity with the conception here presented the child was given gr. XV of nucelinic acid and one cake of yeast a day. In two weeks the child began having profuse diarrhea, eight to ten movements daily, ranging from 500 to 800 cc. of dirty, greenish brown water. His average rectal output was about 5000 cc. The urine became thick, viscous and lipoid in character. His weight came down to 33 lbs. with a marked disappearance of the generalized oedema. He still had some abdominal ascites. In April he was quite well, manifested an increase in appetite and was given liver extract in his diet. His weight came up to 42.5 without recurrence of the generalized oedema. His hemoglobin was 50 came up to 65. He was placed on ventriculin with iron, but, after two days became constipated and this was discontinued. His abdominal ascites began to increase. He was again put back on nucleotide therapy receiving 1 cc. of sodium nucleotide hypodermically daily for two doses, nucleic acid gr. XV b.i.d. and was tapped for his abdominal ascites; about 1000 cc. was removed. Following the onset of nucleotide therapy he again began having 6 to 8 diarrhea movements and his weight came down to 33.5 lbs. At present, in June, he weighs 42.5 lbs. has very little oedema, is comfortable and much brighter.

*Case 2.*

*Child — Michael F. —* referred by Dr. J. C. HARKINS. — Age 4. — Weight 49 lbs. 12 ounces.

*Previous History —* revealed the child had pneumonia at the age of 2. This was followed by persistent nasal discharge and repeated colds. One year ago was operated on for removal of the tonsils and adenoids. Three months later the mother noticed puffiness of the lower lids, without any other symptoms. Seven months ago she noticed a beginning enlargement of the abdomen and oedema of the extremities. He had oliguria for the past six months and especially the last few weeks Nasal examination revealed a bilateral ethmoditis with purulent nasal discharge in both middle and superior meati. The mucosa was atrophic giving the appearance of an early ozena. The extremities were oedematous, there was abdominal ascites and oedema of the face. Blood examination showed N.P.N. 22 mg. cholesterol 390. Urinalysis showed reaction acid, sp. gr. 1.038 albumin, marked 4 plus, sugar none. Casts frequent, coarse granular, no erythrocytes. On the fifth of May his weight was 49 lbs. On the 13th he was placed on Manganese nucleinate. 5 c.c. of a 3 % solution hypodermically, and, nucleinic acid gr. XX t.i.d. orally. In addition, he received one yeast cake three times a day. On the 19th of May the manganese nucleinate was discontinued and 5 c.c. of a 3 % solution of sodium nucleotides of adenine and guanine injected. From the 20th to the 25th of May he began having additional loose stools and an associated disappearance of the oedema. By the 26th of May he had lost seven pounds, had only a relatively small amount of abdominal ascites and was able to be up and active. His blood determinations showed total proteins 5.1 gms; albumin 1.3 gms; globulin 3.8 gms, and cholesterol 720 mg. Urinalysis showed a diminution in albumin to two plus, no red blood cells or casts. In spite of a high cholesterol and reversed albumin globulin ratio he still continues to show pronounced clinical improvement under nucleic acid therapy.



Plate I. *Section through Nose. Seven Year old Child.*

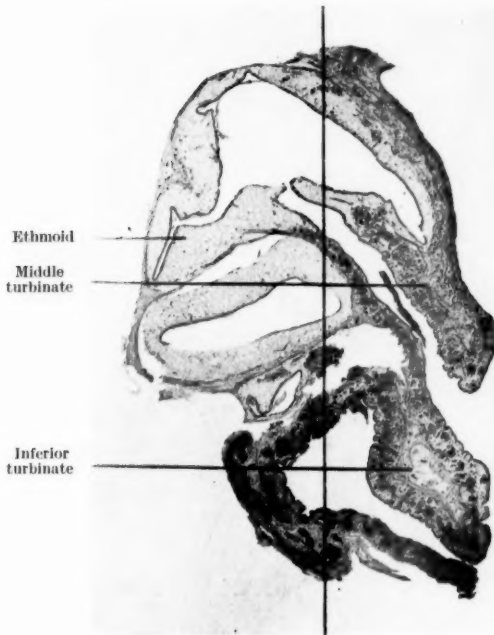


Plate II. *Lateral Nasal Wall. New born.*

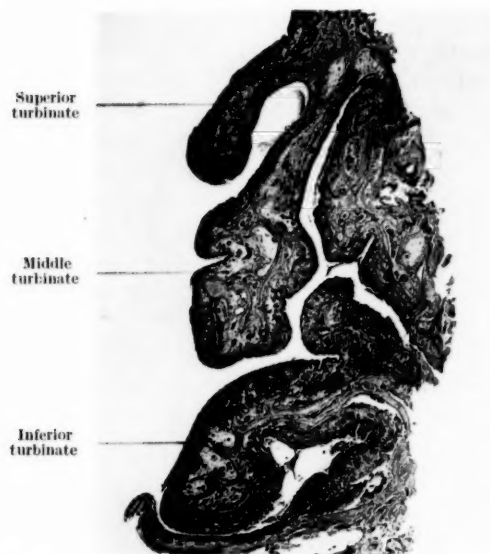
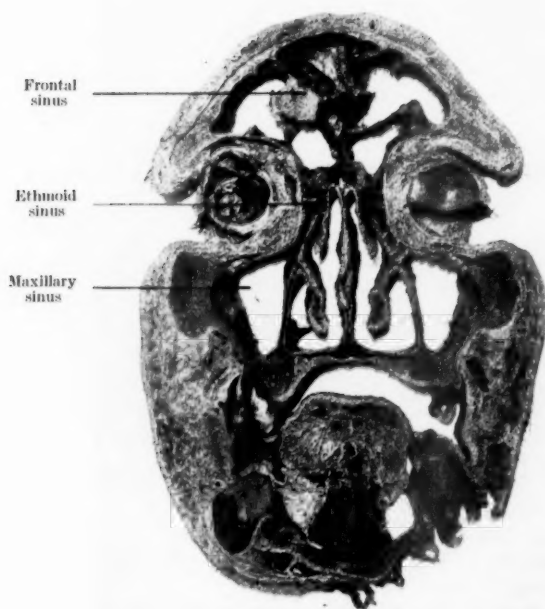


Plate III. *Frontal Section through Sinuses. Adult normal.*



### Conclusion.

1. The bio-physical and bio-chemical analysis of sinusitis shows that the continuous loss of nasal secretion affects the metabolism of nucleic acid leading to a deficiency that results in the clinical picture of lipoid nephrosis.
2. That lipoid nephrosis is thus amenable to therapy by administration of the nucleotides and their bases adenine and guanine.
3. The rationale of thyroid therapy, iron and ultraviolet light is pointed out.
4. Appropriate nasal therapy must be applied.

### Bibliography.

- BASS, LAWRENCE, W. & BAUDISCH, OSKAR, New Methods of Splitting Pyrimidines III. The action of Iodine Solution on Pyrimidines. *Journ. American Chem. Soc.* Vol. XLVI, No. 1, January 1924.
- BAUDISCH, OSKAR & DAVIDSON, DAVID, The Oxidation of Isobarbituric Acid, A New Class of Indigoids. *Journ. of Biological Chemistry*, Vol. LXIV, No. 3, July 1925.
- BAUDISCH, OSKAR & PFALZ, MIMOSA, The Decomposition of Pyrimidines by Means of Ferrous Salts. *Jour. Amer. Chemical Soc.* 45: 2972, 1923.
- BAUDISCH, OSKAR & DAVIDSON, DAVID, The Catalytic Oxidation of Hydantoins. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. LXXV, No. 1, Oct. 1927.
- BURGE, W. E., *Jour. Pharmacol.* 12, 243: 51 (1918).
- DAHMLÖS, J. & SOLE, A. *Biochem. Zeit.* 227, 401, 1930.
- DEGKINTZ, R. *Klin. Woch.* 9, 2556, 1930.
- DENEL & WEISS. *Proc. Soc. Exp. Bi. Med.* 1924 (21), 456.
- DOAN. *Journal A. M. A.*, Vol. 99, pp. 193—202, July 16th, 1932.
- DOYEN, M. *Compt. Rend.* 172, 1212, 4, 1921.
- FREUDENBERG, E. & GYÖRGY, P. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1921, 96: 5.
- GAINESBOROUGH. *Biochem. J.* 21, 141: 7, 1927.
- HILLS, A. V. *Proc. Roy. Soc. (London)*, B. 106, 477 (1930).
- HOBER. *Permeability*, Am. Review of Biochem., page 1.
- JACKSON, et al. *Amer. Journal Med. Sci.*, Vol. CIXXXIV, No. 3, pp. 297—304, Sept. 1932.
- JACKSON, PARKER, RINEHARD & TAYLOR. *A. M. A.*, Vol. 97, pp. 1436: 40, Nov. 14, 1931.
- JOCHUS, J. *Klin. Woch.* 9, 2115, 1930.
- JONES, W., *Nucleic Acids*. Longmans Green & Co. 1920.
- KUGELMASS, I. & SHOHL, A. T. *Journ. Biol. Chem.* 1923, 24, 58: 649.

- LASKOWSKI, St. Compt. Rend. Sc. Biol. 91: 632—4 (1924).
- LEVENE, P. A., Hexosamines & Mucoproteins. Longmans Green & Co. N. Y. 1925.
- , Nucleic Acids.
- MCQUARRIE, I. Am. J. Diseases of Children, 38, 451(1929).
- MARRIOTT-MCKIM, WM., The Nature of Nephritis. Northwest Med. 24: 472, Oct. 1925.
- MARRIOTT & CLAUSENS. Trans. Amer. Ped. Soc. 1923, 35: 205.
- METTIER & OLSON. Annals Int. Med. Vol. VI, No. 7, pp. 855—868, Jan. 1933.
- MITTERMAIER, RICHARD, Untersuchungen über die Wasserstoffconcentration an Sekreten und Schleimhäuten. Archiv. f. Ohr, Nasen u. Kehlkopf, Bd. 127, 1930.
- MOSCHOWITZ, ELI, Hypoproteinemia, A condition Common to Many Disorders. A. M. A., April 8, 1933, p. 1086.
- NEWTON, R. & MARTIN WM. Can. J. Research 3: 336, 1930.
- REMEGAR, I. & SEPALOVA, O. Z. Gr. Exptl. Med. 77: 100—119, 1931.
- REZNIKOFF, PAUL, Treatment of Agranulocytosis with Adenine sulphate. Journ. Clin. Investig. 12: 4553, Jan. 1933.
- RUSKIN, SIMON L., Sinusitis in Children. Amer. J. Dis. of Children, Vol. 36: 5, 1020, Nov. 1928.
- STRAUS, H. Med. Klin. 17, 20: 1, 1921.
- TICHOMIROFF, M., 1895—6 «Ueber die Fällung von Toxalbumin durch Nucleinsäuren». Zeit. f. Physiol. Chem. 21: 90.
- WEDGWOOD. Med. Bull. Univ. Cincinnati 1924, (3), 48.
- WELLS. Chemical Pathology, p. 311, Saunders, 1925.
- WILLIAMS & DICK, Williams, J. L. & Dick, G. F., The Excretion of Non-Protein Nitrogen Substances by the Intestine. J. A. M. A. 100: 484, Feb. 18, 1933.
- WILLIAMS. Journal Ind. Eng. Chem. 1921, 13: 1107.

### Discussion:

Dr. JEROME L. KOHN, New York.

I hardly believe Dr. RUSKIN's explanation is the true cause of a Lipoid Nephrosis. Over a period of more than 15 years Dr. HERMAN SCHWARZ and myself have observed and followed over 40 cases at the Mt. Sinai Hospital. We believe these cases to be cases of the true Lipoid Nephrosis.

Of these 40 cases we know 18 have died, and we were able to obtain 10 post-mortem examinations. We know that 11 cases have fully recovered. Some of these cases have been followed over 10 years.

In every case we have had a complete examination of the nasal accessory sinuses. In only a small percentage of cases have the sinuses been involved. The clinical and roentgen examination were negative,

in fact in very few cases did we get a history of protracted nasal discharge. We have seen a case of Nephrosis in which the Blood Cholesterol was never above normal, although the total serum protein was low. In this case we had a post-mortem examination. No glomerular changes were seen in the kidney. We have also seen several cases in which the total serum protein was normal.

Dr. PICKWORTH, Birmingham.

Dr. RUSKIN's remarks on the alteration of the constitution of the blood consequent on continued loss of nasal secretion were very interesting. His statements received support from analogy with the work of TALBOT and MICHELSON, who found that excessive loss of perspiration resulted in a hypotonic condition of the blood associated with severe cramps and relieved by taking salt.

How the loss of mucin from the nose may influence the albumin-globulin ratio of the blood has been ably discussed but it still needs experimental confirmation.

It is well recognised that excessive loss of lachrymal secretion predisposes the conjunctivae to infection and doubtless excessive loss of nasal sinus secretion predisposes the nasal sinuses to chronic infection by saprophytes. He asked what part was played by absorption of actual organisms or their toxins on the kidney? Of interest in this connection is the occurrence of sinusitis in very young children. Dr. PICKWORTH showed a specimen of bilateral purulent sinusitis in a child 8 months old.

Reply by Dr. SIMON L. RUSKIN.

Sinus disease is only one phase of nucleoprotein loss, involvement of the gastrointestinal or any mucous membrane over a long period of time represents a similar nucleotide loss. The sinuses present the clearest picture of this biochemical and biophysical relationship.

In reply to Dr. PICKWORTH: The diminution in nasal secretion affects its resistance to infection. Nucleic acids precipitate toxalbumins and thus participate in the bodily defences. The mucoproteins on the other hand surround organisms with an inert envelope which inhibits invasion of the mucosa.

C: 6.

## Über angeborene Leberhypertrophie bei Kindern.

Von ARVO YLPPÖ, Helsingfors.

Im Vergleich zu Erwachsenen haben wir eigentlich bei jedem Säulinge mit einer physiologischen Hypertrophie der Leber zu tun. Auch ist eine abnorme Vergrösserung der Leber im Anschluss an verschiedene akute und chronische Infektionen (Lues, Tbc, u. a.) nichts seltenes. Führt die Infektion zu weitgehender Zerstörung oder chronischer Reizung des Leberparenchyms, so entsteht das Bild der typischen Leberzirrhose. Auch ist es bekannt, dass bei dem Symptomenkomplex von BANTI sekundär allmählich eine hypertrophische Leberzirrhose auftritt. Von all diesen Leberhypertrophien will ich hier aber nicht reden. Meine Absicht ist mit einigen Worten ihre Aufmerksamkeit auf eine chronische, allem Anschein nach, angeborene Hypertrophie der Leber zu lenken, für die eigentümliche Veränderungen des Leberparenchyms und auch eine auffallende Hemmung, vor allem des Längenwachstums, charakteristisch ist. Bei diesen Kindern fällt ausser dem stark aufgetriebenen Leib auch der infantile etwas zwerghafte Habitus gleich auf. Geistig sind sie aber in keiner nennenswerter Weise zurückgeblieben.

Im ganzen sind mir 3 Fälle dieser Art begegnet, welche ich hier mitteilen möchte:

1. *Fall.* Es war schon frühzeitig aufgefallen, dass der Leib des Kindes auffallend gross wurde; sonst keine Krankheitszeichen. Be kommt im Alter von 1 Jahr Fieber, langanhaltenden Husten. Wird in elendem Zustande in die Klinik gebracht. Die Leber reicht bis unterhalb des Nabels. Nicht ikterisch, Pirquet —, Wassermann —, Blut o. B. Exitus im Alter von ca. 1 1/2 Jahr. Sektion: Leber 1020 g zahlreiche Rundzelleninfiltrate, Blutbildungs herde. Die einzelnen Leberzellen daneben stark hypertrophisch. Das Parenchym macht überall einen eigentümlichen drüsigen Eindruck, daneben beträchtliche Bindegewebswucherung. Milz 80 g. Chronische Bronchopneumonie. Andere Organe o. B.

2. *Fall.* Vom ersten Jahre an aufgetriebener Leib, der allmählich grosser geworden. Mit 3 Jahren reicht die Leber beinahe bis zur Symphyse. Sehr kurz, nur 82 cm, infantiler Habitus. Kann wegen des grossen

Bauches nur schlecht laufen. Intelligenz o. B. Probelaaparatomie: die Leberoberfläche glatt, gelblich braun. Histologisch: reichlich Rundzellen-infiltrate. Blutbildungsherde? Die einzelnen Leberzellen stark hypertrophisch, drüsig. Bekommt Röntgenbestrahlung. Die Leber verkleinert sich zunächst beinahe um  $\frac{1}{3}$ , reicht aber 2 Monate nach der letzten Bestrahlung doch noch beinahe bis zum Nabel. Allgemeinbefinden gut. Blut o. B.

3. Fall. Von klein an sehr dicken Bauch gehabt. Mit 3 Jahren in die Klinik wegen Diarrhoe. Die Leber reicht etwas unterhalb des Nabels, nicht besonders hart. Sehr kurz, nur 81 cm lang. Infantiler Habitus. Bei der Entlassung die Leber unverändert, die Diarrhoe geheilt. Bekommt zu Hause 6 Mon. lang Leberextrakte. Später keine Behandlung. Im Alter von 7 Jahren fängt der Leib allmählich an kleiner zu werden, kann schon auch laufen, fängt an auch schneller zu wachsen. Wird ein »ganz anderer Junge«. Im Alter von 8 Jahren bei der Nachuntersuchung: Die Leber kaum mehr zu fühlen, sehr weich. Der infantile Habitus nur noch angedeutet. Geistig rege.

Wenn auch der letzte Fall nicht histologisch untersucht werden konnte, so deutet doch alles darauf hin, dass alle diese 3 Fälle zu nahe verwandten Krankheitsbildern gehören. Zusammenfassend konnte man vielleicht auf Grund des obigen folgendes anführen:

Unter den Leberhypertrophien im früheren Kindesalter kommen auch nicht entzündliche, gutartige Formen congenitalen Ursprungs vor. Charakteristisch für diese Fälle sind:

a) *starke Hemmung des allgemeinen Wachstums*, die zu einem infantilen Habitus führt und b) eine diffuse zunächst hauptsächlich adenomatöse Veränderung resp. Vermehrung der Leberzellen.

Diese Leberhypertrophien lassen sich wenigstens vorübergehend günstig durch Röntgenstrahlen beeinflussen. Unter Umständen kann dieses Krankheitsbild mit den Jahren auch *spontan* zurückgehen.

#### Discussion:

Dr. GREENWALD, New York.

Two facts brought out by Prof. YLPPÖ are extremely interesting and coincide with my own experience, namely, the effect of deep X-ray therapy on hypertrophy of the liver due to some new growths, and the retardation of growth, with infantilism resulting, when hypertrophy is present.



About 2  $\frac{1}{2}$  years ago an eight months old child with a tremendously enlarged liver came under my observation. A diagnosis of solitary cyst of the liver was made and operation was advised; at operation the enlargement of the liver was found to be due to the presence of numerous yellowish nodules. One of these nodules was removed for microscopic examination which showed them to be sympatheticoblastomas. A hopeless prognosis was given, but as a last resort, deep X-ray therapy was instituted. After a number of treatments a definite decrease in the size of the liver was noticed; and, after 8 months of treatment, the edge of the liver could not be felt below the costal margin. The child is alive to-day, although it has had an attack of pneumonia followed by empyema since the operative intervention.

The retardation of growth or infantilism that Prof. YLPPÖ observed in his cases with enlargement of the liver is also seen to a marked degree in cases of Pick-Nieman's disease. While there is no question that the disturbance in lipoid metabolism in Pick-Nieman's disease is a factor in this retardation, it is also possible that the enlargement of the liver *per se*, due to the infiltration with lipoid, is equally a factor.

Deep X-ray therapy over a protracted period in two cases of Pick-Nieman's disease under my observation has absolutely no effect in decreasing the size of the liver.

C: 7.

### **La protezione ed assistenza della Maternità e dell'Infanzia in Italia secondo le più recenti direttive.**

Per il Prof. **ROCCO JEMMA**, Naples.

Direttore della Clinica Pediatrica della R. Università di Napoli.

La protezione ed assistenza delle madri e dei bambini, razionalmente organizzata ed uniformemente attuata, è affidata in Italia all'Opera Nazionale per la Protezione della Maternità e dell'Infanzia creata con la legge 10 dicembre 1925 — n. 718.

Nel Congresso tenuto a Stoccolma nel 1931 il Prof. VALAGUSSA ed il Prof. D'ORMEA, sub-commissario e vice-direttore generale dell'Opera, illustrarono esaurientemente le modalità con le quali l'Opera stessa esplicava il suo compito e fornirono importanti dati inerenti al lavoro svolto.

Malgrado i risultati ottenuti fossero stati più che soddisfacenti, pur tuttavia fu deciso di riesaminare in base all'esperienza

fatta le leggi costitutive dell'Opera al solo scopo di accertare se fosse possibile, con opportune modifiche, permettere all'Ente un più pronto e completo raggiungimento delle sue finalità.

Frutto di tale riesame compiuto dal R. Commissario Straordinario, nominato con Decreto del 10 dicembre 1931 nella persona del Grand'Uff. Avv. SILENO FABBRI, è la legge 13 aprile 1933.

Questa provvede ad alcune riforme felicemente definite dal Capo del Governo come riforme di aggiornamento e perfezionamento dell'Opera stessa.

Esse consistono essenzialmente in una semplificazione degli organi direttivi sia al centro che alla periferia; in un coordinamento delle attività dell'Opera con quelle di Enti ed Istituzioni che con essa hanno più o meno completa comunione di intenti; in perfezionamenti e chiarimenti della legge del 1925.

La semplificazione degli organi direttivi, resasi necessaria in seguito alla constatazione degli inconvenienti offerti dall'eccessivo numero di componenti chiamati a costituirli, è stata realizzata riducendo da 38 a 13 i membri del Consiglio Centrale e da 21 ad 11 quelli delle Federazioni Provinciali, e, siccome in Regime Fascista all'impostazione dei problemi non solo deve rapidamente seguire la soluzione ma questa deve trovare immediata la sua applicazione, anche il potere esecutivo è stato messo in condizione di più prontamente agire. Esso è stato infatti affidato al Centro ad una Giunta formata dal Presidente, dal vice-presidente dell'Opera e da un membro del Consiglio ed alla periferia direttamente ai Presidenti delle Federazioni Provinciali mentre, in base alla legge del 1925, il potere esecutivo sia al centro che nelle provincie era devoluto ad Organi formati da 9 membri ciascuno.

Allo scopo poi di raggiungere quel coordinamento di attività, tanto indispensabile al suo buon funzionamento, sono stati chiamati a far parte di tutti gli Organi dell'Opera, sia centrale che provinciali e comunali, i rappresentanti di quegli Enti ed Istituzioni che, direttamente od indirettamente in tutto od in parte, hanno con essa comunione di intenti.

A Capo delle Federazioni è stato così messo il Preside della Provincia, che è anche il Presidente del Consorzio Antitubercoso-

lare, ed a capo dei Comitati Comunali di Patronato il Podestà od un suo delegato.

Riformati nella loro costituzione, i varii Organi dell'Opera Nazionale conservano però, in base alla nuova legge, le attribuzioni già a ciascuno di essi devolute. Le loro funzioni vengono però meglio inquadrate e, quel che forse è più importante, meglio ingranate. Così il Consiglio Centrale anzichè provvedere anche direttamente lo farà ora esclusivamente attraverso i suoi Organi Provinciali e Comunali.

Le Federazioni, anzichè limitare la loro azione ad una vigilanza sul funzionamento, dirigeranno e coordineranno le attività dei Comitati Comunali di Patronato ai quali spetta, fra gli altri, il compito di organizzare ed attuare in tutte le forme la diretta assistenza della Maternità e dell'Infanzia.

Sentinelle avanzate in tutti i Comuni d'Italia, dai più grandi ai più piccoli, i Comitati Comunali di Patronato sono gli Organi dell'Opera che, per esser più a diretto contatto del popolo più e meglio possono sentirne e valutarne i bisogni, ai quali debbono sempre essere in grado di provvedere. Questa è la ragione per la quale molti sono i compiti affidati ai Comitati di Patronato; molti sono i mezzi ad essi devoluti per attuarli: fra questi primissimi i Centri di Assistenza Materna ed Infantile strumento ineguagliabile di assistenza, propaganda ed educazione per la madre ed il bambino.

Fra i perfezionamenti apportati dalla nuova legge va infine ricordato quello che riguarda l'assistenza agli illegittimi riconosciuti dalla sola madre. Il decreto legge 8 maggio 1927 stabiliva che all'assistenza dei fanciulli nati da unione illegittima e riconosciuti dalla sola madre provvedesse, quando questa dimostrava di trovarsi in istato di povertà e curava, potendolo, l'allattamento o l'allevamento del proprio figlio, l'Opera Nazionale per la Protezione della Maternità e dell'Infanzia, o direttamente per mezzo dei proprii organi locali o corrispondendo un congruo contributo all'Amministrazione incaricata del servizio di assistenza degli illegittimi.

L'aumento costante e progressivo degli illegittimi riconosciuti dalla propria madre; aumento dovuto d'altra parte proprio

all'opera di sana propaganda e di costante moralizzazione espliata sotto molteplici forme del Governo Nazionale, minacciava di assorbire ogni risorsa finanziaria dell'Opera.

Ad ovviare, per lo meno in parte, a questo pericolo, l'art. 1 della recente legge stabilisce che all'assistenza degli illegittimi che si trovino nelle succitate condizioni, l'Opera Nazionale provveda solo nella misura di un terzo andando i rimanenti due terzi ripartiti in misura eguale fra le Provincie ed i rispettivi Comuni. Le condizioni finanziarie di questi non sono d'altra parte tali da sopportare impunemente e per lungo tempo questo nuovo onere loro addossato. Dei correttivi occorrerà dunque al più presto trovare e questi non possono essere che la ricerca della paternità e l'istituto della piccola adozione. Alla loro attuazione non poche difficoltà, e di svariato ordine, si oppongono e si opporranno: non saranno però certo esse ad impedirne la realizzazione il giorno che il problema risulterà maturo per la soluzione.

Così aggiornata e perfezionata l'Opera Nazionale per la Protezione della Maternità e dell'Infanzia non potrà che sempre meglio assolvere il programma assegnatole; programma già del resto in pieno svolgimento come attestano i seguenti dati relativi alla sua attività nel decorso anno, dati che brevemente e senza commenti, perchè superflui, qui riporto:

Nuove istituzioni (Consultori, Nidi, Refettori ecc. ecc.)	
sorte per assistere madri e fanciulli . . . . .	1.119
Gestanti abbandonate e bisognose assistite . . . . .	70.956
Madri abbandonate e bisognose con bambini minori di 3	
anni assistite . . . . .	174.317
Bambini minori di 3 anni assistiti senza la madre . .	130.620
Bambini illegittimi riconosciuti dalle madri ed assistiti	
giusta il R. Decreto 8 maggio 1927 . . . . .	47.426
Fanciulli maggiori di 3 anni ed adolescenti . . . . .	172.917
Gestanti, figli di gestanti provenienti dall'estero e figli	
di connazionali residenti all'estero assistiti in Italia	1.349
Totale delle persone assistite dall'Opera	
	598.695

E' volere del Capo del Governo, ed è quindi certezza di noi tutti, che nei prossimi anni queste cifre vengano largamente superate.

C: 8.

**Sul concetto dell'allergia nei suoi rapporti con l'immunità.**

Per Prof. R. MERCURIO, Naples.

Contro l'opinione che alla guarigione di una malattia infettiva, la quale certamente attesta l'insufficienza della immunità naturale, che avrebbe dovuto all'inizio arrestare la moltiplicazione dei germi, occorra l'intervento di una immunità acquisita, contro questa opinione si oppone da alcuni che i fattori della immunità naturale richiedano talora un certo tempo prima di divenire efficienti e sufficienti a spiegare la loro azione contro i germi, e questo tempo occupa quasi tutto il corso della malattia. Ma nella varia molteplice serie dei fattori di difesa immunitaria dell'organismo quali di essi appartengono alla *immunità naturale*, quali alla *immunità acquisita*? Chi può sostenere che non siano gli stessi nell'un senso e nell'altro?

Il problema dei rapporti fra immunità naturale e immunità acquisita va pertanto risoluto o per lo meno chiarito con altri elementi d'interpretazione.

Nessuno può non convenire nel principio che la massima espressione della immunità naturale è rappresentata dal fatto del non attecchimento dei germi infettanti nei tessuti, e forse anche negli umori di un organismo, il che si traduce in un vero e proprio stato di *indifferenza* verso il germe e i suoi veleni, che si potrebbe anche definire immunità di terreno. Nei rapporti fra le diverse specie animali e i diversi agenti infettivi appare in modo chiaro questo stato di indifferenza, in quanto che alcuni microrganismi altamente patogeni per alcune specie animali non lo sono affatto per altre. Ma ciò che avviene per le specie animali può benissimo accadere tra gli individui di una stessa specie, e la osservazione giornaliera, nel senso epidemiologico, ci rivela infatti l'esistenza di individui che vivendo in ambiente talora altamente contagiante non contraggono affatto la malattia.

Solo questo alto grado di immunità verso il germe dovrebbe chiamarsi immunità naturale, che vuol dire immunità primitiva, assoluta, che esclude di fronte all'assalto del germe e un processo

morboso qualsiasi, anche larvato, ma clinicamente rilevabile, e, per conseguenza, una *guarigione*. E'cioè immunità naturale non quella che conduce alla guarigione attraverso il processo morboso, ma quella che si oppone al costituirsi di una malattia nell'incontro fra l'organismo e il microrganismo.

Tutto ciò che va al di là di questo limite nei fenomeni immunitarii non appartiene alla immunità naturale.

Dove c'è malattia c'è alterazione (necrobiotica) di tessuti, c'è intossicazione degli umori, sia quelli circolanti in speciali apparecchi vascolari, sia quelli interstiziali, intercellulari, che in parte formano un tutto solo coi protoplasmi organizzati. E'contro l'uno e l'altro di questi elementi biopatologici della malattia che insorgono in via reattiva i fattori di difesa immunitaria, i quali si riassumono, nella loro massima espressione, in due ordini di fenomeni, il complesso infiammatorio e gli anticorpi umorali, diretti rispettivamente a contrastare al potere invadente dei germi, localmente, fino a distruggerli, e a neutralizzare i veleni diffusi nelle vicinanze del punto di invasione e negli umori circolanti. Questa mobilitazione ed organizzazione di difese costituisce un vero dinamismo immunitario, e però in tal senso potrebbe parlarsi di *immunità dinamica*.

In molte malattie infettive acute viene raggiunta attraverso il processo morboso una immunità assoluta, stabile, cioè uno stato di indifferenza verso un nuovo assalto del germe, e a questo stato che rappresenta un incremento della immunità naturale, che si era mostrata insufficiente, con più logica precisione di linguaggio va dato il nome di immunità acquisita. Nei riguardi della tubercolosi la stessa immunità di razza, immunità relativa, va considerata come immunità acquisita: essa deriva in ultima analisi dall'attuarsi di un dinamismo immunitario ripetuto e continuo attraverso le generazioni, e si potrebbe dire di ordine vaccinale, poichè fra una razza più resistente ed una più suscettibile passa lo stesso rapporto che esiste fra un individuo stabilmente vaccinato e un organismo nuovo.

Al contrario in altri casi compare sulla scena biologica dell'organismo il fenomeno della ipersensibilità; rappresenta esso, per così dire, un postumo biologico della lotta impegnata

dall'organismo col microrganismo, ed ha pretto significato immunitario.

L'ipersensibilità acquisita, il che vale dire l'allergia, riferendosi ai fenomeni con cui essa si manifesta, non significa altro che educazione dell'organismo, iperattivazione, sollecitazione, *messa a punto* dei fattori medesimi della difesa immunitaria, cioè quella che conduce alla guarigione dopo aver lasciato insediarsi un processo morboso, tra i quali fattori innanzi tutto, come i più essenziali e fondamentali, quelli che costituiscono il complesso infiammatorio. L'attributo unico dell'allergia è la prontezza dell'attivazione dei fattori difensivi, gli stessi che in via anallergica dovranno pure entrare gradualmente in efficienza perchè si giunga alla guarigione di un processo morboso e alla distruzione dei germi, rispettivamente alla neutralizzazione dei loro veleni. Tutti i processi difensivi possono talora rimanere senza effetto, talora risolversi in danno per l'organismo, qual meraviglia se ciò possa accadere nelle manifestazioni allergiche, che rappresentano il più alto dinamismo della difesa immunitaria? D'altra parte dovunque c'è dinamismo c'è imminenza di danno, accanto alla prospettiva della vittoria dell'organismo.

L'arduo problema dei rapporti fra immunità e allergia è sorto nel campo della tubercolosi, la quale si manifesta nei suoi aspetti fisiopatologici, anatomopatologici e clinici, tanto diversa dalle altre infezioni. Il bacillo tubercolare è un microrganismo di costituzione complessa, ben armato e bene agguerrito contro le forze contrastanti alla sua vitalità, e, salvo pochi individui fortunati, quasi tutta l'umanità è predisposta. Sicchè l'organismo già ai primi assalti del germe entra in uno stato immunitario dinamico. Il costituirsi di un complesso primario in ogni organismo nuovo, il che nel riguardo della patogenesi almeno per la pluralità dei casi d'infezione è stato universalmente accettato, dimostra che già nella infezione primaria entra in azione un dinamismo reattivo; trattasi di un conflitto discreto, silenzioso, che nel maggior numero dei casi non riesce a raggiungere la soglia della tangibilità clinica, ma ne risulta sempre in ogni individuo la stimmata dell'allergia, cioè della capacità di reazione da sensibilità. E' dunque da ritenere questa sensibilità dei tessuti una condizione es-

senziale nel meccanismo immunitario: essa rappresenta in certo modo il primo grado del processo immunitario, la capacità reattiva del protoplasma vivente, ma sotto lo stimolo crescente dei veleni batterici si accresce notevolmente fino a divenire una ipersensibilità, si rende apparentemente indipendente dall'immunità ed ha un carattere dinamico, cioè variabile nella sua grandezza col variare della quantità e della intensità dello stimolo. Allorchè la quantità del virus che viene in contatto coi tessuti è limitata le reazioni da parte delle cellule, divenute allergiche, sono moderate e silenziose, e risultano di vantaggio all'accrescersi dell'immunità; ma quando la dose di sostanze tossiche, e quindi, lo stimolo è troppo alto si svolgono dei processi reattivi tumultuosi in forma di infiammazioni intense e diffuse a carattere tossico-essudativo, che hanno effetto spesso sfarvorevole.

Un altro elemento di osservazione, che dimostra che non esiste alcuna differenza sostanziale fra allergia e immunità, nel senso di capacità reattiva immunitaria, è il fatto delle manifestazioni allergiche generali, anche verso germi diversi, che si riscontrano nell'individuo tubercoloso, come allergia aspecifica acquisita in seguito al lungo stimolo (educativo) da parte dei veleni del bacillo tubercolare.

Il sovraesposto modo di considerare e vagliare i rapporti tra immunità e allergia trova riscontro nelle osservazioni da me fatte nel giro di molti anni sopra un grandissimo numero di bambini (parecchie migliaia) sottoposti alla cura tubercolinica nella Sezione Antitubercolare nella R. Clinica Pediatrica di Napoli, diretta dal Prof. R. JEMMA. Molti di questi bambini sono stati sottoposti ad un periodo di osservazione assai lungo, sia dal lato clinico, che biologico-immunitario. Tra i fatti osservati ricorderò quelli che hanno diretta attinenza con l'argomento di cui mi occupo, i quali si possono così schematizzare:

1 — Non esiste alcun bambino in cui si possa riconoscere, e talora solo presumere, in base soprattutto a rilevanti dati anamnestici, l'esistenza della infezione tubercolare, il quale non diventi allergico.

2 — Il frequente variare della intensità delle manifestazioni allergiche, in senso positivo o negativo, in perfetta corrispondenza



con analoghe variazioni nella intensità del quadro morboso, ad esprimere uno sforzo rispettivamente maggiore o minore dell'organismo in ordine al suo meccanismo difensivo ed in relazione alle esigenze della difesa organica.

3 — In alcuni individui iperergici il regredire del complesso biologico del fenomeno allergico parallelamente al progressivo modificarsi in senso favorevole del quadro clinico della malattia, rivelandosi così la tendenza al passaggio da una immunità dinamica o allergica ad una immunità stabile.

4 — In alcuni bambini infine il trasformarsi graduale della immunità allergica in immunità da indifferenza, o immunità assoluta, desumibile dalla guarigione clinica duratura della malattia, continuando detti bambini a vivere in ambiente tubercolare.

5 — In molti casi in cui si ebbero durante la cura diverse reazioni di focolaio, che vanno considerate come è noto quali manifestazioni allergiche, si raggiunse tuttavia la guarigione del focolaio, almeno nella sua espressione semiologico-clinica. Questa osservazione mi fece giungere all'argomentazione conclusiva che le varie componenti del fenomeno allergico sono i fattori stessi che intervengono nella trasformazione regressiva del focolaio con la guarigione del processo morboso.

## DISCUSSION No. 2.

### »The Prophylaxis of Milk-borne Diseases.»

*Openers:* A. PETTERSSON (Stockholm); G. BESSAU (Berlin);  
C. B. ALLARIA (Turin); P. LEREBoullet (Paris).

### The Transmission of Diseases by Means of Milk.

By **ALFRED PETTERSSON**, Stockholm.

The infections which can be transmitted to the human being by means of milk are of two different kinds. One type comes from the animal which furnishes the milk. If this animal is infected with a disease, the causative organism can pass over into the milk and if the human being is susceptible, can produce the disease. Such diseases are tuberculosis, undulant fever, udder inflammation and foot-and-mouth disease. Organisms from human beings can also infect the milk if the person handling it is excreting them. To this group belong tuberculosis, typhoid and paratyphoid fever, dysentery, diphtheria and scarlet fever. The risk of transmitting the organism in milk is greater than with other food substances of animal origin because milk is such a good nutritive medium for certain bacteria that they can multiply substantially if the temperature is favourable.

In the case of tuberculosis the bacilli in the milk can come from the cow as well as from man. At the close of last century, THEOBALD SMITH pointed out that certain distinct differences are to be found between tubercle bacilli coming from cattle (bovine bacilli) and those coming from man (human bacilli). This also holds good with regard to the virulence for different animals. KOCH subjected the tubercle bacillus to a thorough investigation in this respect and at the International Tuberculous

Table I.

		No of cases	Human bacilli %	Bovine bacilli %
VAGEDES, Zeitschr. f. Hygiene, Bd 28, 1898.	Lung tuberculosis, one case	28	27=96.4	1= 3.6
LARTIGAU, Journ. of med. Research. Vol. 6, 1901.	lymph node tuberculosis	19	18=94.7	1= 5.3
FIBIGER and JENSEN, Berl. kl. Wehschr. 1902, 1904, 1907.	Lung, lymph node and bone tuberculosis.	12	5=41.7	7= 58.3
RAVENEL, Univ. of Pensylv. Med. Bull. Vol. 15, 1902.	Predominantly intestinal tuberculosis.	1		1=100.0
SMITH, Transact. of Ass. of Amer. Phys. Vol. 18, 1903.	Intestinal tuberculosis.	5	4=80.0	1= 20.0
WESTENHOEFFER, Berl. klin. Wehschr. 1903.	Various types of tuberculosis.	1		1=100.0
WOLFF, Berl. klin. Wochen-schr. 1903.	Intestinal tuberculosis	1		1=100.0
SALMON (MOHLER), Journ. of Amer. med. Ass. Vol. 42, 1904	Mesenteric lymph node tuberculosis.	2		2=100.0
KOSSEL, WEBER & HEUSS, Tuberkulosearb. a. d. K. Ges.-Amte, H. 1, 1904, H. 3, 1905.	Various kinds of tuberculosis.	56	50=86.2	8= 13.8
DE SCHWEINITZ, DORSET and SCHRÖDER, U. S. Depart. of Agricult. Animal Industry, Bull. 52, Part II, 1905.	Various kinds of tuberculosis.	6	4=66.6	2= 33.3
DAMMANN & MÜSSEMEIER, Unters. ü. d. Tuberculose, Hannov. 1905.	Various kinds of tuberculosis.	18	10=55.5	8= 44.5
LIGNIÈRES, Arch. de Parasitologie, t. 9, 1905.	Intestinal tuberculosis	6	5=83.3	1= 16.7
EBER, Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, Bd 3 & 5, 1905 & 1906, Zeitschr. f. Inf.-Kr. der Haustiere, Bd 4, 1908.	Intestinal, mesenteric, lung- and general tuberculosis	13	6=46.0	7= 54.0
RABINOWITSCH, Arb. a. d. Path. Institut zu Berlin, 1906.	Various kinds of tuberculosis.	14	12=85.7	2= 14.3
HOELZINGER, Inaugural-Diss. Giessen, 1907.	Intestinal tuberculosis	1		1=100.0
WEBER and TAUTE, Tuberkulose arb. a. d. K. Ges.-Amte, H. 6, 1907.	Various kinds of tuberculosis.	34	23=65.7	12= 34.3
OEHLECKER, Tuberkulosearb. a. d. K. Ges.-Amte, H. 6, 1907.	Surgical tuberculosis.	50	45=90.0	5= 10.0
BEITSKE, Virchows Arch. Bd 190, Beiheft, 1907.	Various kinds of tuberculosis	24	22=91.7	2= 8.3
HENKE, Arb. a. d. Pathol. Instit. zu Tübingen, 1908.	Mesenteric lymph node tuberculosis.	2		2=100.0
WATT, The Lancet 1908, Vol. 1, p. 1357.	Meningitis, mesent. lymph node tuberculosis.	1		1=100.0

Table I (Continued).

		No of cases	Human bacilli %	Bovine bacilli %
FABYAN, MARSHAL, Archives of int. Medicine, Vol. 6, 1910.	Tuberculous meningitis, intest. and generalized tuberculosis.	3		3 = 100.0
BURCKHARDT, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd 106, 1910.	Surgical tuberculosis.	49	44 = 89.8	5 = 10.2
LEWIS, Journ. of Experim. Medicine, 1910.	Cervical lymph node tuberculosis.	15	6 = 40.0	9 = 60.0
ROTHE, Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung z. Bekämpf. d. Tuberculose, H. 2, 1911.	Various kinds of tuberculosis.	21	20 = 95.2	1 = 4.8
British Commission on Tuberculosis, Final Report, 1911.	Various kinds of tuberculosis.	80	63 = 75.0	21 = 25.0
PARK & KRUMWIEDE, Journ. of med. Research., Vol. 23 & 25, 1910 & 1911, Coll. Stud. Dep. of Health, New York 1911.	Various kinds of tuberculosis.	550	499 = 90.6	52 = 9.4
DE BESCHE, Bakt. studier over barnetuberkul. Kristiania 1912.	Various kinds of tuberculosis.	50	46 = 92.0	4 = 8.0
STEFFENHAGEN, Tuberkulosearb. a. d. K. Ges.-Amte, H. 11, 1912.	General tuberculosis, surgical tuberculosis and in children	61	53 = 86.9	8 = 13.1
UNGERMANN, Tuberkulosearb. a. d. Kais. Ges.-Amte, H. 11, 1912.	Lymph node tuberculosis.	39	37 = 94.8	2 = 5.2
FRASER, Journ. of Exper. Medicine, Vol. 16, 1912.	Bone and joint tuberculosis.	67	26 = 38.8	41 = 61.2
ROESSINGH, Folia microbiolog. years' number 2, 1913.	Intestinal tuberculosis.	1		1 = 100.0
KOSSEL, Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung z. Bekämpf. d. Tuberkulose, H. 8/9, 1913.	Different kinds of tuberculosis.	35	29 = 82.9	6 = 17.1
PETERSSON and KLING, Sv. Läkaresällsk. Förh., 1914.	Different kinds of tuberculosis in children under 10 years.	57	49 = 86.0	8 = 14.0
GRIFFITH, Lancet 1915, Vol. 1.	Primary cervical lymph node tuberculosis.	68	35 = 51.5	33 = 48.5
EASTWOOD & GRIFFITH, Journ. of Hygiene, Vol. 15, 1915—1917.	Bone joint and urogenital tuberculosis.	268	210 = 78.4	58 = 21.6
WANG, CHUNG YIK, Journ. of Path. and Bact. Vol. 21, 1916—1917.	Different kinds of tuberculosis.	56	39 = 69.6	17 = 30.4
HART and RABINOWITSCH, Ztschr. f. Tuberkulose, Bd 27, 1917.	Primary tuberculous intestinal infection.	6	1 = 16.6	5 = 83.3
GRIFFITH, Journ. of Pathol. and Bact. Vol. 21, 1916—17.	Bone and joint tuberculosis.	130	107 = 82.3	23 = 17.7

Table I (Continued).

		No of cases	Human bacilli %	Bovine bacilli %
GRIFFITH, Journ. of Pathol. and Bact. Vol. 23, 1919.	Tuberculous meningitis, scrofuloderma, miscel- laneous tuberculosis.	76	51=67.1	25=32.9
RABINOWITSCH-KEMPNER, A- mer. Review of Tubercul. 1927.	Primary intestinal and ab- dominal tuberculosis.	16	10=62.5	6=37.5
GRIFFITH, Journ. of Pathol. and Bact. Vol. 31, 1928.	Bone and joint tubercu- losis.	132	111=84.0	21=16.0
JENSEN, Ugeskrift for Læger, 1932, nr 27.	Different kinds of tuber- culosis.	353	301=85.2	52=14.8

Congress in London in 1901, he made the startling statement that human bacilli are not capable of infecting cattle and that bovine bacilli do not as a rule infect human beings. With regard to the latter point, even at the Congress he encountered opposition from many quarters. The great significance of the question gave rise to comprehensive investigations, by individual research workers and by commissions appointed by various States, as to the nature of the bacilli from cases of tuberculosis in man. The result of his vast amount of work was that KOCH's declaration concerning the harmlessness of the human bacilli for cattle was confirmed, while the bovine bacilli were proved capable of producing tuberculosis in human beings. In the foregoing table I have summarized from the literature the results of the investigations where bovine bacilli were also found. Since it is here a matter of estimating the magnitude of the danger from milk-borne infections, the result of the investigations with lupus has not been included because the probability is very slight that the bacilli in this case came from milk. The examinations as to the type of bacilli in sputum have also been omitted. Those cases from which so-called atypical strains were obtained have been likewise excluded. Cases where both human and bovine bacilli were obtained have been included.

The results of the investigations carried out agree with one another quite well in two respects. First and foremost, it is a general experience that bovine bacilli are found oftenest in child-

ren, usually in the earliest years, less often with increasing age and more rarely in adults. This is of significance since milk plays such an important rôle in the feeding of children. Furthermore, the frequency of bovine bacilli is quite different in different forms of tuberculosis. Lung tuberculosis, especially among the old, is rarely caused by bovine bacilli. This is also the reason why investigations into the type of bacilli in the sputum were not included in the table above. On the other hand bovine bacilli have been obtained in both high and low percentages from cervical lymph nodes, intestinal and mesenteric tuberculosis, bone tuberculosis, scrofuloderma and tuberculous meningitis. The more usual infection of the digestive canal and its nodes is naturally explained by the ingestion of the infectious substance with the milk. The skeletal system on the other hand happens to have a special susceptibility to infection with bovine bacilli. Tuberculous meningitis also seems to be often caused by bovine bacilli. K. A. JENSEN (1) in 1932 obtained bovine bacilli in 11 (24.5 %) of 45 spinal fluids.

To determine the relative frequency of the different types too small a number of cases should not be used. Even if one depends merely on the larger series of statistics it cannot be denied that investigations in different places differ essentially with regard to the frequency of the bovine type. According to WANG's review of 168 cases of tuberculosis in children in Edinburgh 1912—1916, 78.4 % of the cases in children under 5 years old and 70.3 % in children between 5 and 16 years were caused by bovine bacilli. In New York 1910 to 1911, PARK found only 12.5 % among 88 cases in children under 5 years, and in the 4 cases between 5 and 16 years not one was due to bovine bacilli. Naturally this difference depends in part on the greater or lesser frequency of tuberculosis in the cattle and in part on the different ways of drinking the milk, for instance, raw, boiled or pasteurized. Moreover, the frequency of bovine infection in babies is influenced by whether they are breast or bottle fed. In the former case during the nursing period, the children are naturally protected from infection with bovine organisms.

Certain research workers have observed the peculiar circum-

stance that human deaths from tuberculosis and the frequency of tuberculosis in cattle in different neighbourhoods are in inverse relation to one another. Where tuberculosis in cattle is more frequent, human tuberculosis mortality is lower and vice versa. This contrast is especially pointed out by ANDVORD (2) for certain parts of Norway. It should depend upon the ingestion of bovine bacilli with the milk which produces a milk infection in childhood. This heals and brings about resistance to subsequent bovine and also human tubercle bacilli. The more extensive the infection and immunization with bovine bacilli is, the less frequent is tuberculosis in the older age periods. There is no doubt that the bovine infection can even heal in man and there is no reason to deny its capacity to increase the resistance to infection with human bacilli. However, it is perhaps not proven that the reputed immunization occurs to such a great extent that the lesser tuberculosis mortality can be explained.

Numerous writers have pointed out that human tuberculosis produced by bovine bacilli should be benign. HAGLUND (3), for example, considers it probable that certain benign types of tuberculous bone and joint disease, mild coxitis and sacrospindylitis usually in young peasant boys from the country, could be caused by bovine bacilli. Such an assumption as to the mild course, obviously underlies ANDVORD's theory of immunization by bovine bacilli. There are, however, a large number of rapidly progressing cases among those proven (by determination of the type of the bacillus) to be due to the bovine bacillus. Tuberculous meningitis seems also to be a form of tuberculosis which is often produced by the bovine type, and yet it has without doubt a bad prognosis. Therefore a tuberculosis produced by bovine bacilli can not be said to be desirable on account of its immunizing effect. If an immunization occurs, the harmlessness of the immunizing agent must be quite positively established.

As one can understand *a priori*, the bovine bacilli are introduced into the body with infected milk. Naturally the bacilli can enter the body in other ways but that is exceptional. Thus the portal of entry for them in most cases is the digestive canal. The question then arises, cannot human bacilli also enter the body

Table II.

Strains obtained from cases of primary intestinal tuberculosis.

	0—5 years		6—15 years		over 15 years		Total	
	bov.	hum.	bov.	hum.	bov.	hum.	bov.	hum.
FIBIGER and JENSEN	4	—	1	—	—	2	5	2
RAVENEL . . . . .	1	—	—	—	—	—	1	—
SMITH . . . . .	1	1	—	—	—	—	1	1
WESTENHOEFFER . .	1	—	—	—	—	—	1	—
HESS . . . . .	—	1	—	—	—	—	—	1
KOSSEL, WEBER and HEUSS . . . . .	1	1	3	2	—	4	4	7
EBER . . . . .	2	1	2	—	—	—	4	1
DAMMANN and MÜSSEMEIER . . . . .	—	—	—	—	—	1	—	1
DE SCHWENITZ, DORSET and SCHRÖDER	1	—	1	—	—	—	2	—
FIFE and RAVENEL	1	—	—	—	—	—	1	—
RABINOWITSCH . . .	—	—	1	—	—	—	1	—
HOELZINGER . . . .	—	—	—	—	1	—	1	—
BEITZKE . . . . .	1	—	—	—	—	—	1	—
WEBER and TAUTE	5	1	4	1	—	2	9	4
OEHLECKER . . . . .	—	—	—	—	—	1	—	1
GAFFKY . . . . .	—	10	—	—	—	—	—	10
Royal British Commission . . . . .	12	8	1	1	—	—	13	9
HENKE . . . . .	—	—	1	—	1	—	2	—
WATT . . . . .	1	—	—	—	—	—	1	—
FABYAN, MARSHALL	1	—	1	—	1	—	3	—
ROTHE . . . . .	—	1	—	—	—	—	—	1
PARK and KRUMWIEDE . . . . .	1	—	—	—	—	—	1	—
STEFFENHAGEN . . .	4	2	1	—	—	—	5	2
UNGERMANN . . . .	—	1	1	—	—	—	1	1
DE BESCHE . . . . .	1	4	—	3	—	—	1	7
KOSSEL . . . . .	1	—	—	—	1	2	2	2
ROESSINGH . . . . .	—	—	—	—	—	1	—	1
GOSIO . . . . .	—	—	—	1	—	—	—	1
PETERSSON . . . . .	5	2	1	1	—	—	6	3
WANG, CHUNG YIK	2	1	1	1	1	2	4	4
HART and RABINOWITSCH . . . . .	2	—	2	1	1	—	5	1
GRIFFITH . . . . .	3	—	—	1	—	—	3	1
	51	34	21	12	6	15	78	61
	60.0%	40.0%	63.6%	36.4%	28.6%	71.4%	56.1%	43.9%

in this way? FINDEL's (4) experiments on guinea pigs showed, it is true, that it required millions of times as many bacilli to infect from the digestive canal as from the respiratory walls.



Obviously FINDEL's results have given great support to the view which prevailed at one time, that the human portal of entrance for tubercle bacilli was chiefly through the respiratory tract. If conditions in man were analogous to those in the guinea pig, primary infection of the digestive canal with human bacilli would never take place. Certain authors have also come to the conclusion that all primary tuberculosis of the digestive canal in man must be of bovine origin. If, however, one studies the cases in the literature where the bacillary type is determined, one finds that this is by no means the case (table II).

It is evident from the table that human bacilli also infect through the intestine. One could even have reason to suspect that infection with human bacilli is more usual than some of the small series of cases show. One has reason to assume that in the first period after KOCH's lecture, all cases from which bovine bacilli were cultivated were carefully published, while perhaps some of the cases with human bacilli were unpublished because they were not of the same interest.

Naturally the human bacilli may also be considered to have entered with the food just as the bovine bacilli. Since primary intestinal tuberculosis usually occurs in the first years of life when milk forms a significant part of the child's food, one must assume that these bacilli enter with the milk. Therefore suitable measures ought to be taken to protect milk from contamination with human bacilli. It can be arranged in such a way that the effectively controlled or pasteurized milk is distributed in closed receptacles which are not opened until meal time.

Undulant fever has been known for a long time to be caused by *B. melitensis*, discovered by BRUCE (1887), WRIGHT (1897) and ZAMMIT (1905). Effective prophylaxis consists in pasteurizing or boiling the milk. In this way the British garrison at Malta was protected from the disease which continued amongst the civil population where the method was not carried out thoroughly. Melitensis infection has its original focus around the basin of the Mediterranean. In France it comes north as far as Paris and it exists also in India and China. It does not seem to occur as an enzootic infection in animals north of the 45th parallel.

In 1896 BANG discovered the *Bacillus abortus* in animals with infectious abortion and the bacillus showed itself to be the cause of this disease which is found over the whole world. In 1918 ALICE EVANS (5) proved that the most intimate relationship exists between *B. melitensis* and *B. abortus*, both of which are grouped together as two varieties of the same organism under the names *Brucella melitensis* and *Brucella abortus bovis*. It was soon proven that *B. abortus* could also infect man. In 1912 WEIL and MÉNARD had pointed out a typical case of undulant fever in a man who had repeatedly drunk cow's milk and no other. In 1927 ALICE EVANS (6) reported 19 cases of undulant fever where the infection obviously came from cattle. Among these there were 6 cases where the disease was clearly transmitted by means of milk. Since that time the recognition of such cases has rapidly increased. In Denmark from 1927 to 1930 KRISTENSEN (7) discovered 746 cases and in 68 of these milk seems to have been the most probable means of transmission. In Holland in 1929 JITTA (8) found 9 cases which were infected by the ingestion of milk. LORENZI in 1928 reported 3 cases, a woman and her two children, who caught the disease by drinking milk from a cow which had aborted shortly before. Serum agglutination on the cow was negative for *Brucella melitensis* and positive for *Brucella abortus bovis*.

In 1930 LEDOUX and BAUFLE (9) reported 16 cases of undulant fever, one in a 17 year-old child, who had drunk milk from the family cows among which there had been abortions.

In Sweden the first cases of undulant fever were proven at the close of 1927 by EMILSON (10), JÄRPE (11), RUBENSON and WASSÉN (12). However, on the basis of retrospective serological tests in the State Bacteriology Laboratory it has been established that the disease evidently existed here earlier. Up to February 1931, 301 cases have been proven, four of which have been fatal. According to KLING (13), males are affected oftener than females and no cases in the age group 1 to 10 were observed. The source of the disease is obviously cattle. Abortive cases appear in great numbers and are estimated at about 30,000 since 1927.

The danger to man from mastitis streptococci has been disputed. According to SCHOTTMÜLLER only hæmolytic streptococci should be pathogenic for human beings and they never appear in milk. ROSENAU (14), as well as WHITE and AVERI (15) 1913, and ROSENAU and v. HESS (16) in 1917, report epidemics of sore-throat caused by mastitis streptococci, one of which included 200 cases. JONES and LITTLE (17) isolated a hæmolytic streptococcus resembling scarlatina streptococcus from the milk of 2 cows suffering with mastitis. The milk from the one cow had been consumed in a small city where there had been a scarlet fever epidemic some time before.

Foot and mouth disease has been asserted by several authors to be transmissible to man. DREY (18) believes he has noticed for 10 years a parallelism between epidemics and epizootics of foot and mouth disease. On the other hand, during a large epizootic in Normandy, LEBAILLY (19) did not see one case of aphthous fever in the persons who were in contact with the sick cattle. The cases which were declared to be foot and mouth disease have not been verified by inoculation into susceptible animals. GERLACH asserted, it is true, that he had inoculated a guinea pig with material from a 5 year-old girl who had drunk milk from infected cows and after 18 hours the guinea pig showed the characteristic symptoms of foot and mouth disease. If transmission to man really occurs it must be a rarity.

Bacteria of the typhoid and paratyphoid groups are often disseminated by milk. In most cases the organisms come from persons who are carriers or convalescents. *B. coli* and paratyphoid bacteria can produce enteritis, puerperal infections and mastitis in cows. It has not been fully worked out how the bacteria in such diseases pass into the milk and produce infections in man. KOLF has, however, given an account of a paratyphoid epidemic which was probably produced by the milk from a cow whose evacuations contained para-typhoid bacilli B of SCHOTTMÜLLER's type. The cow's serum agglutinated the bacteria in a dilution of 1 : 400. It is not known whether the bacteria in such a case can pass over into the milk through the udder. Certainly they can get there from the cow's excretions. When invest-

igating para-typhoid epidemics one should keep in mind the cows who produce the milk.

Dysentery has for the most part been transmitted by contact or by water. In Sweden several epidemics have developed recently where the transmission was proved to have taken place through the milk. Bacillary carriers also play a part in spreading this disease. Obviously the modern system of milk distribution creates possibilities for a greater spread of dysentery.

I now come to the question of the prophylaxis against infectious diseases transmitted to man by milk. Three different methods may be followed: 1) Breast feeding from a healthy individual, 2) Feeding with cows' milk produced under such control that it is sure to be disease-free, 3) Feeding with cows' milk which is so treated that all disease-producing organisms are killed. In this case only pasteurization comes into question. Breast feeding is naturally the most practical procedure since human milk is the child's natural food and its constituents are qualitatively and quantitatively suitable. In all circumstances one should try to arrange that the child obtains human milk at least for a time at the beginning of its life.

The production of cows' milk free from infectious substances is accompanied by considerable cost and the milk thus obtained is therefore more expensive than usual. Both the milk-producing animals and the personnel who handle the milk must be subjected to continuous control as to their state of health. Tuberculin tests on cattle are often partly paid by the State but milk producers may also pay a part. In the production of controlled milk the condition of the stalls and the handling and transport of the milk are of a higher standard than with non-controlled milk. Thus satisfactorily controlled milk is materially dearer than ordinary milk. In Stockholm it is  $1\frac{1}{2}$  times as expensive and so it is quite impossible for many families to buy it for their children. Others who can afford the extra cost are not convinced that the danger for children is great enough to necessitate the increased expenditure. Neither is there always sufficient controlled milk to cover the demand. Finally, the control can fail. It is really not easy to exclude all flaws constantly and surely. The method of

preventing the transmission of infectious matter by controlling the animals and the health of the personnel is expensive and not always absolutely sure.

With regard to the third way of preventing the transmission of infection by milk, by freeing it from infectious material, the only method which comes into question is the killing of the organisms by heat. The addition of disinfecting material to the milk is usually forbidden by law. As we all know, we have abundant unfavourable experience in feeding infants with boiled, pasteurized or sterilized milk. The MÖLLER-BARLOW disease which develops under such conditions is nothing other than a form of scurvy. The cause is the destruction of the heat sensitive vitamin C in the milk. One would then be inclined to believe that heating the milk to a less high temperature would injure the vitamin C less. However, the investigations of BLUMENBERG (20) comparing the results of pasteurization at 63° for 30 min. and at 85° for 15 min. showed that the former method injured the vitamin more than the latter. It does not require such a long heating as 15 minutes at 85° to free the milk from disease organisms which could infect through the digestive canal; 5 minutes is sufficient. Schwarze, Murphy and Cox (22) found that pasteurizing fresh milk aerobically 30 minutes causes greater destruction of vitamin C than boiling milk 5 minutes. It is not only the high temperature which injures the vitamin but it is also the air content, that is to say acidity which plays a still greater rôle. According to MEYER and NASSAU the vitamin C content of the milk can be destroyed merely by passing air through without increasing the temperature. Finally the reaction of the milk is of significance for the stability of the vitamin when the milk is heated. According to ZILVA the destruction is slower when the reaction is acid than when it is neutral. It should not therefore seem hopeless to work out a pasteurization process whereby the destruction of vitamin C is significantly less than with the method now used. LEVIALLE (21) recommends consideration of the following points in the production of sterilized milk and these naturally hold good also for pasteurization: the use of milk from cows on pasture, handling of the milk as quickly

as possible after milking, protection from the air, keeping the milk in airtight containers, heating at as low a temperature as possible, attention to the factors (excepting bacterial growth) which could increase the degree of sourness of the milk (for example concentration). Moreover he recommends milk containers of opaque material because vitamin C is sensitive to light.

If it does not now seem possible to free milk from disease organisms by heating and still retain a sufficiently high vitamin content, it is always possible to attempt to restore the original vitamin content. At present we know several fruits which are so rich in vitamin C, that the addition of a small amount of their juice to the pasteurized milk can raise its vitamin C content to that of new milk. Some children under 3 months do not take lemon juice well. If that and other fruit juices rich in vitamin C are withheld, one is forced to use propaganda in favour of breast-feeding during the first months. Because of the significantly higher price which the reliably controlled milk fetches in comparison with the pasteurized, it seems necessary to produce a cheaper but nevertheless satisfactory milk for infants. Naturally the present general milk control is still necessary also, because by pasteurization a bad milk (for example from a cow with inflammation of the udder) can not be improved except in that the risk of infection is removed.

### Bibliography.

1. K. A. JENSEN, Zentralbl. f. Bakt. I Abt. Orig. Bd. 125, 1932. — 2. KR. F. ANDVORD, Norsk Magazin f. Lægevidensk., 1912, p. 1609. — 3. P. HAGLUND, Sv. Läkaresällsk. Förhandl. 1914, p. 540. — 4. H. FINDEL, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 57. — 5. ALICE EVANS, Journ. of Inf. Dis., Vol. 23, 1918. — 6. ALICE EVANS, Journ. of Amer. Med. Ass. 1927. — 7. M. KRISTENSEN, Ugeskrift f. Læger, 1927. — 8. J. JITTA, Off. Int. d'Hyg. Publ. 1929. — 9. LEDOUX and BAUFLE, C. rend. Acad. Médic., 1930. — 10. G. EMILSON, Sv. Läkartidn. 1928. — 11. H. JÄRPE, Sv. Läkartidn. 1928. — 12. A. RUBENSON and E. WASSÉN, Sv. Läkartidn. 1928. — 13. C. KLING, Office Internat. d'Hygiène publ., 1929. — 14. E. C. ROSENOW, Journ. of Inf. Diseases, Vol. 11, 1912, p. 338. — 15. WHITE and AVERI, Bull. of Internat. d'Hyg. publ., 1914, p. 548. — 16. E. C. ROSENOW and C. L. v. HESS, Journ. Amer. Med. Assoc., 1917, p. 1305. — 17. F. S. JONES and RALPH B. LITTLE, Journ. Exp. Med. Vol. 47, 1928, p. 945.

- 18. DREY, Thèse pour le doctorat, Lyon 1911. — 19. LEBAILLY, C. R. Sc. 1921. — 20. W. BLUMENBERG, Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 40, 1926. — 21. P. LAVIALLE, Bull. Soc. de Chimie biol. Vol. 9, 1927. — 22. E. W. SCHWARTZ, F. J. MURPHY and GERALD J. Cox, Journ. of Nutrition, Vol. 4, 1931, p. 211.

## Die Saprophyten der Milch und ihre Bedeutung.

Von Prof. BESSAU, Berlin.

Während an der pathogenetischen Bedeutung zahlreicher Infektionserreger, die mit der Milch übertragen werden, kein Zweifel bestehen kann, sind die Meinungen der Forscher über die pathogenetische Bedeutung der Saprophyten der Milch und der durch sie bedingten Zersetzungen ausserordentlich geteilt. Und doch wäre eine Klärung gerade auf diesem Gebiet besonders wertvoll, weil nach meiner Überzeugung die Rolle dieser Keime eine tatsächlich bedeutsamere ist als jene der eigentlichen Infektionserreger. Es gab eine Zeit, wo man die Schäden der künstlichen Nahrung lediglich auf die Zersetzungserreger der Kuhmilch zurückführen wollte. Man erkannte den Irrtum und musste feststellen, dass selbst sorgfältigste Sterilisation der Milch nicht imstande ist, die Schäden der künstlichen Ernährung zu verhüten. So verfiel man wieder in das gegenteilige Extrem und erklärte die nicht unmittelbar krankheitserregenden Keime der Milch für annähernd bedeutungslos. In der neuesten Auflage des Deutschen Handbuches für Kinderheilkunde lese ich den lapidaren Satz: »Die Bakterienangst ist vorüber«. Der Autor führt aus, dass man, wie auf vielen anderen Gebieten der Medizin, auch hier von einem Extrem ins andere geraten sei: »während man lange Zeit das Heil darin erblickte, sterile Milch zu verabreichen, sieht man es jetzt in bakteriell verwüsteten, enorme Bakterienmengen enthaltenden Sauermilchen«. Dieser Autor hat seine Aufgabe zu leicht genommen. Tatsache ist, dass der normale Milchsäuerungsprozess, der bekanntlich durch den *Streptokokkus lacticus* hervorgerufen wird, einerseits unschädlich ist, andererseits geradezu nützlich



sein kann. Buttermilchen und ihre Modifikationen haben sich in der Säuglingsdiätetik eine hervorragende Stellung erworben, sie leisten bei richtiger Indikationsstellung Ausgezeichnetes, und kein erfahrener Pädiater wird sie missen wollen. Es ist unfreundlich, bei einer sauberen, mit Reinkulturen gewonnenen Buttermilch von »bakterieller Verwüstung« zu sprechen. Mit gleichem Recht könnte man dieses von den edelsten Weinen behaupten, wozu ich bestimmt nicht, jener Pädiater vielleicht auch nicht geneigt wäre.

Halten wir zunächst an der Tatsache fest, dass die durch den Streptokokkus lacticus bedingte Milchzersetzung, wenigstens bis zu gewissen Säuregraden, die übrigens der Streptokokkus lacticus kaum überschreitet, unschädlich ist. Der Streptokokkus lacticus, der in der Rohmilch vor allen anderen Saprophyten die Oberhand zu gewinnen pflegt, ist aber gewiss nicht der einzige Keim, der bei den Milchzersetzen eine Rolle spielt. Es gibt eine Unzahl von saprophytären Milchbakterien, sogar schon eine grosse Zahl von Gruppen, von denen jede wieder zahlreiche Einzelvertreter umfasst; ich nenne nur die Coli-Aerogenes-Gruppe, die Gruppe der Anaeroben, insbesondere der verschiedenen Buttersäurebazillen, die Gruppe der peptonisierenden Bakterien, die Farbstoffbakterien, die schleimbildenden Bakterien, die Hefen, Schimmel- und sonstigen Pilze. Alle diese Bakterien verändern natürlich mehr oder weniger die Milch. Gerade die ungeheure Zahl der vorliegenden Möglichkeiten ist es, welche zunächst den Forscher erschrecken muss; bei der Fülle der Denkmöglichkeiten erscheint es a priori aussichtslos zu ordnen und die pathogenetisch bedeutsamen Momente herauszuarbeiten.

In dieser schwierigen Situation kommt uns zunächst ein Umstand zu Hilfe, nämlich der, dass die frisch gekochte Milch unmittelbar nach dem Kochen für den menschlichen Säugling so gut wie immer unschädlich ist. Milch ist sogar dann unmittelbar nach dem Kochen harmlos, wenn sie vor dem Kochen nicht mehr frisch, sondern schon leicht zersetzt war. Leichte Grade einer beliebigen Milchzersetzung scheinen demnach unschädlich zu sein. Deutschland hat diese Erfahrung gerade während des Krieges machen können, oder richtiger gesagt, machen müssen:



Während der Hungerblockade standen selbst für die Säuglingsernährung nicht mehr hinreichende Mengen einwandfreier Milch zur Verfügung. Die Mütter waren sehr oft gezwungen, bereits in Zersetzung übergegangene Milch zu verfüttern, wenn sie ihre Kinder nicht verhungern lassen wollten. Es zeigte sich immer wieder, dass eine solche Milch durch Kochen unschädlich wurde. Nur musste gegebenenfalls zu einem Kunstgriff geschritten werden: war die Milch bereits derart angesäuert, dass beim Kochen das Eiweiss koagulierte, so musste Sorge getragen werden, dass eine grobe Ausflockung des Eiweisses vermieden wurde, durch Zusatz von Schleim- oder Mehlabkochungen und kräftiges Schlagen beim Kochen. BEREND hat empfohlen, saure Fettmehlsuppen durch überschüssende Zugabe von Calciumcarbonat zu neutralisieren. Ich glaube nicht, dass es so sehr auf die Neutralisation ankommt, da, wie die experimentellen Untersuchungen meines Mitarbeiters CATEL gezeigt haben, nicht die H-Ionen, sondern der Säurerest darmreizend wirkt; durch die Neutralisation wird aber erreicht, dass das Kasein beim Kochen nicht klumpt.

Wir folgern hieraus, zunächst mit Vorsicht, dass sich in gewissen Grenzen haltende Grade der Milchezersetzung an und für sich unschädlich sind, dass zum mindesten keine kochbeständigen Zersetzungsprodukte von erheblich pathogenetischer Bedeutung auftreten. Hervorgehoben sei, dass durch das Kochen alle Vegetativformen der Bakterien abgetötet und somit ausgeschaltet werden.

Die Erfahrung hat aber weiterhin gelehrt, dass gekochte Milch nach längerem Stehen wieder schädliche Eigenschaften annehmen kann. Diese Erfahrung war der Ausgangspunkt der bekannten FLÜGGE'schen Lehre. Der Abtötung durch den Kochprozess entgehen die Sporen der sporenbildenden Saprophyten; diese können nach dem Kochen auskeimen, sich vermehren und Zersetzungen hervorrufen. FLÜGGE fand unter den peptonisierenden Bakterien der Milch, deren Sporen sich durch Hitzebeständigkeit auszeichnen, einige Rassen, die — übrigens unabhängig von dem Grade der Peptonbildung — im Tierversuch schwerste Darmschädigungen und tödliche Allgemeinvergiftung verursachten. FLÜGGE sieht dementsprechend in den peptoni-

sierenden Bakterien der Milch die Hauptgefahr. Diese Sporen abzutöten, ist praktisch unmöglich, weil Erhitzungen, die hierzu notwendig wären, die Milch derartig denaturieren würden, dass sie für den menschlichen Genuss, insbesondere für den Säugling, unbrauchbar würde. Über die FLÜGGE'sche Lehre ist viel gestritten worden; vielfach wurde eingewandt, dass bei den akuten Verdauungsstörungen der Säuglinge sich Gärungsprozesse abspielen, dass also schon aus diesem Grunde peptonisierende Bakterien bedeutungslos sein müssten. Diese Beweisführung ist nicht durchaus stichhaltig; es wäre vorstellbar, dass die Gifte der peptonisierenden Bakterien primär den Darm reizten und sekundär auf der Basis dieser Darmreizung sich bakterielle Gärungsvorgänge abspielten. FLÜGGE verweist auf eine lange zurückliegende Beobachtung von CARSTENS aus der Leipziger Kinderklinik, die vielleicht in seinem Sinne gedeutet werden kann.

Wenn wir aber auch die FLÜGGE'schen Gedankengänge nicht grundsätzlich ablehnen wollen, so müssen wir doch sagen, dass eine Schädigung durch peptonisierende Bakterien unter den heute herrschenden Verhältnissen keine Rolle mehr spielen kann. Die peptonisierenden Keime brauchen lange Zeit zu ihrer Entwicklung; tagelang nach dem Kochen lässt heute wohl niemand mehr Milch stehen, wie das in der CARSTENS'schen Beobachtung der Fall war.

Die Lehre freilich bleibt unangetastet, dass durch längeres Stehen gekochte Milch schädlich wird bzw. werden kann. Um zu erweisen, was in solcher Milch vor sich geht, ist es natürlich notwendig, entsprechende Untersuchungen vorzunehmen. Mit meinen Mitarbeitern ROSENBAUM und LEICHTENTRITT machte ich die uns alle überraschende Beobachtung, dass in gekochten Säuglingsmilchen Colikeime, oft in sehr grosser Zahl, zu finden sind. Bei Sommerbrechdurchfällen, die wir auf mangelhafte hygienische Beschaffenheit der Nahrung zurückführen zu müssen glaubten, untersuchten wir den Inhalt der Milchflaschen bakteriologisch und fanden oft massenhaft Colibakterien, obwohl die Mütter erklärten, die Flaschennahrung einwandfrei gekocht zu haben. Dies Ergebnis war so überraschend, dass wir zunächst auf den abwegigen Gedanken kamen, es könnte kochbeständige Coli-

keime geben. Die Prüfung ergab, dass alle herausgezüchteten Colistämme durch Kochen mit Sicherheit abgetötet wurden. Somit bleibt nur der Schluss übrig, dass entweder das Kochen im Haushalt of nicht sachgemäss vorgenommen wird, oder dass die einwandfrei gekochte Nahrung nach dem Kochen neuerlich mit Colibakterien infiziert wird. Einwandfrei im Soxhletapparat sterilisierte und in den Soxhletflaschen belassene Nahrung ist und bleibt colifrei. Besonders beachtenswert erscheint uns die Tatsache, dass eine Säuglingsmilch, die bereits enorme Mengen Colibakterien enthält, sich unseren Sinnen nicht zu verraten braucht, sondern einen durchaus unverdorbenen Eindruck machen kann. Das stimmt mit der klinischen Grundtatsache überein, dass manchmal gerade Milchen, die unbedenklich erscheinen, besonders verheerend zu wirken vermögen. Wenn wir zunächst einmal voraussetzen, was zu bewisen sein wird, dass die Gefahr der sogenannten zersetzten Milch in erster Linie in der Verfütterung lebender Colibakterien besteht, so würde die Tatsache, dass es in der Milch eine Phase gibt, in der Colireichtum ohne nennenswerte Milchzersetzung besteht, mit den klinischen Erfahrungstat-sachen in Einklang stehen. Zunächst vermehren sich in der Milch die Colikeime; mit reichlicher Entwicklung geht reichlicher Keimzerfall einher, erst aus den zerfallenden Keimen werden jene Fermente frei, welche die Milchzersetzung bedingen. Wir verstehen, dass, wenn wir die lebenden Colikeime als eine Gefahr betrachten, die Anfangsstadien des Processes die gefahrbringendsten sind.

Für uns ist es eine durch die Erfahrung erhärtete Tatsache, dass Säuglingsnahrungen, die Colihaltig sind, dem Kinde gefährlich werden können. Da diese Nahrungen kaum zersetzt zu sein brauchen, ist es von vornherein sehr unwahrscheinlich, dass die in der Nahrung vollzogene Zersetzung das schädigende Prinzip darstellt. Wir suchen es in der Verfütterung der lebenden Keime, in jenem Vorgang, der eine »exogene Colibesiedelung« des Magendarmkanals hervorruft. Gegen die vorgetragene Lehre der Schädigung durch Coliverfütterung kann eingewandt werden, dass jeder künstlich ernährte Säugling mehr oder minder in Dyspepsiegefahr steht, und dass von vornherein nicht eine bestimmte Ursache als entscheidend angesprochen werden kann. Die klinische

Beobachtung hat uns aber Tatsachen gelehrt, die uns auf dem Wege der Beweisführung ganz erheblich vorwärts gebracht haben. Wir sahen wiederholt, dass Säuglinge, die in der Klinik auf abgespritzte Frauenmilch gesetzt wurden, ganz überraschend an schweren Durchfällen erkrankten; CATEL hat hierüber ausführlich berichtet. In allen untersuchten Fällen zeigte sich, dass immer, wenn bei abgespritzter Frauenmilch Durchfälle auftraten, die verfütterte Nahrung mit Colikeimen verunreinigt war. Bei Frauenmilchernährung schalten alle jene Momente aus, die zur Erklärung der Zwischenfälle bei künstlicher Ernährung herangezogen werden können; die Versuchsbedingungen sind schon soweit eingengt, dass man mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit die Schädigung auf die Verfütterung der lebenden Colibakterien beziehen darf. Gelegentlich konnten wir nachweisen, dass die in der abgespritzten Frauenmilch gefundenen Coli- bzw. Aerogenesarten mit den aus dem Mageninhalt der erkrankten Kinder herausgezüchteten identisch waren. Die durch Coliverfütterung bedingte Schädigung kann auch im Rahmen der Frauenmilchernährung tödlich wirken. Unsere Beobachtungen stehen nun keineswegs vereinzelt da: viele Kliniken scheuen die abgespritzte Frauenmilch und vertreten den Standpunkt, dass diese gegenüber künstlicher Nahrung kaum mehr Vorzüge aufweist. Interessant ist, dass im Jahre 1878 MEISSNER geschrieben hat: »Ich bin der festen Überzeugung, dass das Übel ebensogut auftreten könnte, wenn einmal die Mode es mit sich brächte, Säuglingen die von den Brüsten abgedrückte Mutter- oder Ammenmilch zu reichen«. Tatsächlich kommt es darauf an, in welcher hygienischen Verfassung die abgedrückte Frauenmilch verabfolgt wird. Wenn EPSTEIN und JELINEK bei abgespritzter Frauenmilch keine reine Bifidusflora auftreten sahen, so ist es sehr wahrscheinlich, dass sie eine bakteriell verunreinigte Frauenmilch verfüttert haben. Die Autoren sind freilich entgegengesetzter Meinung, weil sie auch gekochte Frauenmilch verwandt haben; es wäre auszuschliessen, dass nach dem Kochen Verunreinigungen vorgekommen sind. Wir selbst haben bei bakteriologisch einwandfreier abgespritzter Frauenmilch genau wie beim Anlegen an die Brust reine Bifidusflora auftreten

sehen, und seitdem wir an unserer Klinik eine Organisation geschaffen haben, die eine Verunreinigung abgedrückter Frauenmilch, insbesondere mit Colibakterien, vor allem aber eine Vermehrung etwa in die Frauenmilch gelangter Keime gänzlich unmöglich macht, sind unangenehme Zwischenfälle nie mehr aufgetreten.

So müssen wir zu dem Ergebnis gelangen, dass dem Gehalt einer Säuglingsnahrung an lebenden Colibakterien eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung zugeschrieben werden muss. Ehe wir aber diese näher untersuchen, wollen wir uns kurz vergegenwärtigen, ob nicht ausser den Colibakterien auch noch andere Keime in Frage kommen. Viel beschuldigt wurden die Milch-Streptokokken, von denen man aber heute wohl mit Recht annimmt, dass sie in der menschlichen Pathologie kaum eine Rolle spielen. In der Regel dürfte es sich sogar um die ganz harmlosen Enterokokken handeln. Noch viele andere, insbesondere Kotbakterien, gelangen naturgemäss in die Milch, wenn der Melkakt und die Milchbehandlung den zu stellenden hygienischen Anforderungen nicht genügen. Ganz besonders dann, wenn die Kühe selbst an dyspeptischen Zuständen leiden. Wird die Milch nicht einwandfrei gekocht, dann können alle möglichen Keime im Einzelfalle Bedeutung erlangen. Wir müssen immer damit rechnen, dass neben höchst apathogenen auch stärker pathogene Varianten vorkommen. Immer wird es sich aber um Einzelvorkommnisse handeln; praktisch gesprochen dürften unter den schädigenden Saprophyten die Colibakterien das Feld beherrschen. In jedem Falle können sie geradezu als Modell des krankheitserzeugenden Principis betrachtet werden.

Von der Bedeutung dieser Keime für die menschliche Pathologie werden wir vollkommener überzeugt werden, wenn wir an den Fragenkomplex vergleichend-physiologisch bzw. vergleichend-pathologisch herantreten. Bei saugenden Tieren ist die »Diarrhoea neonatorum« ungemein verbreitet, sie ist bekannt bei saugenden Fohlen, Lämmern und Ferkeln, sehr selten bei Hunden und Katzen, ungemein häufig und am besten studiert bei den Kälbern. Freilich tritt sie bei diesen nur in den ersten Lebenstagen auf, worin wir keinen grundsätzlichen Unterschied zu den Verhält-

nissen des menschlichen Säuglings zu sehen brauchen; wissen wir doch, dass dieser besonders unfertig zur Welt kommt und sich langsamer als alle anderen saugenden Lebewesen entwickelt. Wir wollen eingestehen, dass die Tierärzte die sogenannte Kälberruhr ausgezeichnet studiert haben und in ihren Erkenntnissen der humanen Medizin geradezu voraus sind, wobei ihnen allerdings Situationsvorteile zu statten kommen. Haben sie doch die Möglichkeit, in aetiologischen Fragestellungen die Probe aufs Exempel zu machen. Bei der Kälberruhr sollen verschiedene Bakterien aetiologisch in Frage kommen können; über jeden Zweifel erhaben steht indes fest, dass bestimmte Colirassen die überragende pathogenetische Bedeutung haben. Die Aetiologie ist durch entsprechende Experimente völlig geklärt: Colikulturen von Kälberruhr auf neugeborene Kälber peroral, rektal oder auch subkutan verimpft, erzeugen das klassische Krankheitsbild, während Colikeime aus dem Kot gesunder Kälber eine gleichwertige pathogenetische Wirkung vermissen lassen. Die Seuche ist von Stall zu Stall verschleppbar, sie ist von grosser Sterblichkeit gefolgt, der ganze Jahrgänge erliegen können. Bemerkenswert ist, dass im Freien lebende Herden der Steppenrassen völlig verschont bleiben.

Während die Tierärzte früher ausschliesslich diätetische Fehler beschuldigten, wie es in der Humanmedizin noch heute der Fall ist, hat JENSEN die Rolle der Colikeime in treffender Weise definiert. Er erklärt sie als «fakultative» Parasiten, die bei herabgesetzter Widerstandsfähigkeit (Erkältung, unzureichende Ernährung, darmschädigende Einwirkungen) sich krankheitserzeugend auswirken. Die Übertragung von Tier zu Tier steigert die Virulenz. Besonders empfänglich und dementsprechend besonders gefährdet sind die noch nüchternen Kälber, deren Magen-darmtraktus noch nicht eingespielt ist, u. a. auch noch keine Magensalzsäure absondert. Vielleicht dürfen wir bereits hieraus mutmassen, dass lediglich die Anwesenheit von Colikeimen ohne Zersetzungs Vorgänge hinlangt, eine schwere Darmschädigung zu setzen. Der Ansteckung ausgesetzte junge Kälber, die das Colostrum ihrer Mutter erhalten, sind weitgehend geschützt, während sofortiges Verabreichen reifer, selbst gekochter Milch nach

der Geburt fast mit Bestimmtheit das Auftreten der Krankheit zur Folge hat. Die klinischen Erscheinungen der Kälberruhr gleichen weitgehend denen des menschlichen Säuglings. Es kommt auf der Basis schwerer enteritischer Processe ebenfalls zu einem schweren Vergiftungsbild mit Coma, demnach zu analogen Vorgängen wie bei der Säuglingsintoxikation. Die Krankheit endet in der Regel tödlich. Prophylaktisch hat sich Yoghurtmilch bewährt, eine Milch, in der — wir wir noch sehen werden — Coli-keime keine Existenzbedingungen finden.

An der Tatsache, dass auch beim menschlichen Säugling die Verfütterung lebender Coli durchfallerzeugend wirken kann, ist m. E. heute nicht mehr zu zweifeln; genau wie beim Tier dürften auch hier die Coli-keime die überragende Rolle spielen. Fast alles, was wir als Folge hygienisch nicht einwandfreier Milch, der Milchezersetzung usw. betrachten, ist nach meiner Überzeugung auf die Verfütterung lebender Coli-keime zurückzuführen. Die Gefahr einer derartigen Verfütterung ist deshalb so gross, weil, wie nochmals betont sei, eine bereits sehr colireiche Milch auf unsere Sinne, Geschmack und Geruch, einen noch durchaus tadellosen Eindruck machen kann.

Damit nun aber aus einer Coliverfütterung ein Durchfall entsteht, müssen noch eine Reihe von Voraussetzungen gegeben sein. Die Colibakterien sind, wie JENSEN zweifellos richtig erkannt hat, fakultativ pathogene Bakterien, die nicht unter allen Umständen zu schädigen brauchen.

Die erste Voraussetzung ist zweifellos die Art der Colirasse. Wir wissen alle, dass wir unter Colibakterien eine grosse Sammelgruppe verstehen, innerhalb der es, wie von vornherein angenommen werden kann, so gut wie apathogene und alle Stufen bis zu relativ hochgradig pathogenen Vertretern gibt. Dass Coliverfütterung gegebenenfalls sehr unschädlich sein kann, lehren uns koprophage Säuglinge. Man kann bei unbeaufsichtigten Säuglingen nicht ganz selten beobachten, dass sie ihren eigenen Stuhl verzehren, der ihnen gar nicht schlecht zu bekommen braucht; vielleicht ist an die arteigenen Coli eine Gewöhnung eingetreten. Auf der anderen Seite gibt es zweifellos für den menschlichen Säugling relativ pathogene Colirassen. Es ist das Verdienst von ADAM,



die bakteriologischen Erkenntnisse der Tierpathologie auf die Säuglingspathologie übertragen zu haben; er suchte nach Coliarten, die sich als »Dyspepsiecoli« charakterisieren liessen. Seine ursprüngliche Definition, die das Artmerkmal in einem besonders hochgradigen Gärungsvermögen zu fassen suchte, mussten wir als nicht stichhaltig ablehnen. KÖLTZSCH und WEISE haben an meiner Klinik gezeigt, dass das Gärungsvermögen eine variable Eigenschaft ist; zwar gelingt es nicht, durch Übertragung auf immer neues Gärsubstrat, wohl aber gelingt es, durch Tierpassagen normalen Colibakterien ein gesteigertes Gärvermögen anzuzüchten. ADAM bemühte sich aber um neue Artmerkmale, bediente sich hierbei der kulturellen Differenzierungsmethoden von JENSEN und CHRISTIANSEN, und gelangte auf Grund sogenannter bunter Reihen, d. h. der Prüfung auf zersetzende Eigenschaften gegenüber den verschiedensten Zuckern und Alkoholen, zu einer Neuauftellung seines Dyspepsiecolibegriffs. Diesen besser charakterisierten Dyspepsiecoli vermisste er stets bei Brustkindern, während er ihn bei künstlich ernährten Säuglingen in 10 % der Fälle nachwies. Den toxischen Brechdurchfall der Säuglinge betrachtet er als infektiöse Colenteritis.

An meiner Klinik wurden die Angaben von ADAM durch Frl. Dr. GOLDSCHMIDT eingehend geprüft. Sie konnte einen für umfangreiche Untersuchungen nicht zu überschätzenden Fortschritt erzielen, indem sie agglutinierendes Serum gewann, das streng spezifisch auf den ADAM'schen Dyspepsiecolistamm eingestellt war. Solange wir lediglich auf kulturelle Differenzierungsmethoden angewiesen waren, fanden wir den Dyspepsiecoli selten und waren fast schon geneigt, eine wesentliche Bedeutung desselben abzulehnen. Erst als die serologische Differenzierung, die völlig einwandfrei arbeitete, gelang, wurde es technisch möglich, in jedem einzelnen untersuchten Falle eine grosse Zahl von Stämmen durchzuprüfen, und nunmehr zeigte sich, wie verbreitet dieser Dyspepsiecolistamm ist und wie weit wir berechtigt sind, ihm pathogenetische Wirkungen zuzusprechen. Keinesfalls ist der Dyspepsiecoli ubiquitär, sehr selten bei darmgesunden, dagegen bei dyspeptischen Kindern in der Hälfte der Fälle nachzuweisen. Im Mageninhalt, im Harn und Herzblut dyspeptischer



Säuglinge wurde er nur vereinzelt gefunden, beim darmgesunden Erwachsenen ganz selten und spärlich. Bei parenteralen Coliinfektionen des darmgesunden Säuglings vermissten wir ihn stets. Bei der Untersuchung zahlreicher Colistämme aus Kuhmilch war er niemals nachweisbar. Das Krankheitsbild der Durchfallstörungen mit Dyspepsiecolibefund bietet keine Besonderheiten, keinesfalls ist das Vorkommen des Dyspepsiecoli an den Symptomenkomplex der Intoxikation geknüpft; nur eine kleine Zahl von durchfallkranken Kindern mit Dyspepsiecolibefund geriet in den Zustand der Intoxikation. Fräulein Dr. GOLDSCHMIDT schreibt wörtlich: »Für die infektiöse Natur der Durchfallserkrankungen mit Dyspepsiecolibefund spricht, dass eine grosse Zahl von derartigen Darmstörungen in der Klinik auftrat, auch bei solchen, wo parenterale Infekte oder Änderungen des Ernährungsregimes als dyspepsieauslösende Noxen nicht in Betracht kamen. Die Durchfallserkrankungen hatten sehr oft den Charakter übertragbarer Darminfektionen. Sie traten meistens zeitlich und örtlich gehäuft auf. Mehrmals ist es gelungen, die Ausbreitung dieser Erkrankungen auf einigen Stationen der Klinik epidemiologisch genau zu verfolgen.« Diese Ergebnisse sind völlige Analoga der Beobachtungen bei Kälberruhr. Auffallend ist, dass wir diesen Dyspepsiecoli niemals in der Milch finden konnten. Doch dürfte auf die bisherigen negativen Ergebnisse kein entscheidendes Gewicht zu legen sein. Die grundsätzliche Bedeutung liegt in der Tatsache, dass es überhaupt Colibakterien mit darmpathogenetischen Eigenschaften gibt, Colibakterien, die von Kind zu Kind übertragen werden können und durchfallserzeugend wirken. In der Klinik kam eine Übertragung durch Milch schon deshalb nicht in Frage, weil von je her alle Säuglingsnahrungen in einwandfrei sterilisiertem Zustande verabfolgt wurden.

Niemand wird zweifeln, dass mit der Feststellung eines für den Säugling pathogenen Colistammes nur der Anfang gemacht ist. Wie lange ist es her, dass man nur eine Ruhrasse kannte, und bald wird das Alphabet nicht mehr ausreichen, um die bekannt gewordenen Ruhrvertreter zu benennen. Bei dem Umfang der Coligruppe wird es wohl noch erheblich mehr pathogenetisch bedeutsame Colirassen geben. Wir müssen infolgedessen damit

rechnen, dass Colibakterien, die sowohl mit der Rohmilch als auch mit einwandfrei gekochter, nachträglich verunreinigter Milch auf das Kind übertragen werden, in einem Umfange, den wir heute allerdings nicht abschätzen können, krankheitsauslösend zu wirken vermögen.

Aber nicht nur die Art, sondern auch die Menge der verfütterten Colikeime ist bedeutungsvoll. Die Colibakterien stehen an der Grenze zwischen Krankheitserreger und Nicht-Krankheitserreger; bei solchen Keimen muss die Zahl für das Ausmass der biologischen Folgewirkungen besonders bedeutungsvoll sein. Einen unfreiwilligen Betrag hat MERTZ geliefert, welcher ein Präparat, das aus lebenden Colikeimen besteht, Mutaflor, an Säuglinge verfütterte: bei geringen Dosen wurde dieses Präparat gut vertragen, die Verfütterung einer hohen Keimzahl war dagegen von schwersten dysenterischen Erscheinungen gefolgt, die in einem Falle den Tod herbeiführten.

Schliesslich aber und wohl in ganz besonderem Grade wird der Zustand des Magendarmkanals des Säuglings darüber entscheiden, ob eine »Belastung« mit Colikeimen ertragen oder mit schweren Krankheitserscheinungen beantwortet wird. Dieses Moment haben, das sei zu ihrer Ehre besonders hervorgehoben, bereits die Veterinärmediziner erkannt. Beim menschlichen Säugling wird sich die Coliverfütterung in der Regel nur dann zu einer exogenen Colibesiedlung des Magendarmkanals entfalten, wenn besondere Vorbedingungen erfüllt sind, die mit jenen für die endogene Colibesiedlung übereinstimmen dürften und später besprochen werden sollen.

Gegen die Auffassung, dass die Verfütterung lebender Colikeime als ein wesentliches, wahrscheinlich sogar als das wesentlichste Moment aller jener Vorgänge zu betrachten ist, die unter den Begriff der schädlichen Milchezersetzung fallen, könnte eingewandt werden, dass ein Coliverunreinigung sich im Sinne einer Nahrungsmittelvergiftung auswirken müsste. Die Analogie zum Paratyphus liegt nahe. Tatsächlich haben sogar JANSEN und DOOREN DE JONG eine Massenvergiftung beschrieben, die durch coliiinfizierten Kartoffelbrei hervorgerufen wurde. Die Erkrankungen, die auch viele Erwachsene betrafen, verliefen choleri-

form, wurden aber relativ schnell überstanden. Hier handelte es sich wohl um den Ausnahmefall einer relativ stark pathogenen Colirasse. Wenn colihaltige Milch verfüttert wird, dürfen wir als Regel nicht erwarten, dass ganze Familien, Erwachsene, ältere Kinder und Säuglinge gleichzeitig erkranken; zumeist werden nur die empfindlichsten Individuen, die Säuglinge ansprechen, und auch hier vorzugsweise jene, die bereits geschädigt sind, die, wie schon angedeutet, die Vorbedingungen für eine endogene Colibesiedlung bieten. Wer einen treffenden Vergleich ziehen will, darf nicht einen relativ stark pathogenen Keim, wie den Paratyphusbazillus, heranziehen, sondern muss auf schwächer pathogene Vertreter zurückgreifen, als welche wir viele Ruhrassen ansprechen müssen. Wir sehen Jahr für Jahr im Spätsommer eine erhebliche Zahl von Ruhrerkrankungen des Säuglings, so dass zu mancher Zeit und an manchem Ort ganz zweifellos die sogenannten Sommerbrechdurchfälle zum wesentlichen Teil auf das Konto der Ruhr gesetzt werden müssen. Die Erwachsenen und zumeist auch die älteren Kinder pflegen trotz der hohen Infektiosität der Ruhr gesund zu bleiben oder höchstens ganz leicht zu erkranken, so leicht, dass die Diagnose Ruhr klinisch gar nicht gestellt werden kann. Erst unter besonderen Umständen, wie sie z. B. Kriegszustände mit sich bringen, bei schweren Allgemeinschädigungen, bei unphysiologischen Kostformen usw. erkranken auch Erwachsene in grösserer Zahl und in schwererem Grade. So spricht sich bei der Ruhr der fakultativ pathogene Charakter deutlich aus: von der Apathogenität für den widerstandsfähigen Erwachsenen bis zur tödlichen Auswirkung auf den kleinen geschädigten Säugling besteht eine fliessende Linie. Die Coligruppe setzt sie gewissermassen fort, zum Teil sie deckend, noch weiter in das apathogene, weniger weit in das pathogene Gebiet reichend.

Die praktische Schlussfolgerung für die Prophylaxe muss lauten, dass die Verfütterung lebender Colikeime auf den Säugling verhütet werden muss. Sind die verfütterten Säuglingsnahrungen colifrei, werden sie — vielleicht von Ausnahmen abgesehen — den vom hygienischen Gesichtspunkt aus zu stellenden Anforderungen genügen.

Wir verlangen, dass bei der Milchgewinnung möglichst asep-

tisch vorgegangen wird; auf die Bedeutung besonderer Melkräume, die vom eigentlichen Stall abgetrennt sind, sei kurz hingewiesen, ebenso natürlich auf die Reinhaltung und Kühlung der gewonnenen Milch. Leider aber sind alle Anforderungen, welche die Milchhygiene stellt, mit hohen Kosten verknüpft, jede Verteuerung der Milch aber beklagenswert, weil bei allen Massnahmen gegen das Säuglingssterben gerade an die Kinder der Armen gedacht werden muss. Und was hilft am Ende alle saubere Milchgewinnung, wenn wir uns auf sie doch nicht verlassen dürfen? Colikeime gelangen unter allen Umständen in die Milch, die Gefahr im Einzelfalle ist nicht abschätzbar. Das Pasteurisieren in zentralen Milchhöfen ist gewiss nicht der richtige Weg: zwar werden die Colikeime abgetötet, die Gefahr der nachträglichen Verunreinigung bleibt aber bestehen; die Milch soll möglichst bald nach der Erhitzung genossen werden. Ein Pasteurisieren in der Molkerei oder dem Milchhof und ein späteres Abkochen im Haushalt wünschen wir nicht, weil bekanntlich der doppelte Eingriff den Vitaminbestand der Milch zu schwer schädigt; wir wissen, dass bei solchem Vorgehen Epidemien der Möller-Barlow'schen Erkrankung entstanden sind.

Selbst eine nicht tadellos gewonnene Milch ist sofort nach dem Kochen in einen unschädlichen Zustand versetzt. Gerade in der Zeit der Sommerhitze sollte die Milch möglichst unmittelbar nach dem Kochen verfüttert werden; wenn es der Entwicklungszustand der Säuglinge erlaubt, verfüttere man die Milch in den Sommermonaten in Form von Milchbreien, die von der Bevölkerung frisch nach dem Kochen gereicht werden. Kann die Milch nicht in frisch gekochtem Zustande verabfolgt werden, so ist sorgfältige Kühlung nach dem Kochen notwendig; Colibakterien als echte Darmkeime vermehren sich besonders schnell bei hohen Temperaturen, optimal zwischen 30 und 40° Celsius.

Als einwandfreies Sterilisationsverfahren kann nur dasjenige nach dem Soxhletprinzip bezeichnet werden. Es kommt darauf an, dass die Säuglingsnahrung trinkfertig in Einzelportionen erhitzt, in den Flaschen belassen und bis zum Genuss nicht berührt wird, so dass jede nachträgliche Verunreinigung ausgeschlossen ist. Über den Erfolg des Soxhlet-Verfahrens, seine Bedeutung

für die Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit ist gestritten worden; wir selbst können nur sagen, dass nach dem Soxhletprinzip sterilisierte Nahrungen uns vor der Gefahr exogener Colibesiedlungen schützen. Wir glauben durch entsprechende Erhebungen (Breslau 1920) festgestellt zu haben, dass Säuglinge, die nach dem Soxhletprinzip sterilisierte Nahrung erhielten, an dem recht erheblichen Sommersterben nur in verschwindendem Grade beteiligt waren. Selbstverständlich darf im Soxhletapparat nur ganz kurz erhitzt werden: das kurze Kochen genügt vollauf, denn Colikeime werden dadurch sicher vernichtet. Weiteres Kochen bringt nicht einmal Vorteile, wohl aber den Nachteil der Schädigung lebenswichtiger Stoffe der Milch.

Eine weitere Methode, Coliverfütterung zu verhüten, ist die Verabfolgung von Trockenmilch. Trockenmilch, die durch das Walzenverfahren hergestellt wird, soll nach SUPPLEE und BIXBY noch keimärmer sein, als durch Zerstäubung gewonnene. Nach unseren eigenen Versuchen ist Trockenmilch colifrei und dementsprechend wohl vom hygienischen Gesichtspunkt aus einwandfrei; leider ist sie es nicht vom ernährungstherapeutischen. Sie ist Vitamin-C-arm, wir haben Säuglingsskorbut entstehen sehen. Wir empfehlen sie deshalb nicht, weil wir grundsätzlich keine Milchdarreichung empfehlen, die einer besonderen Korrektur bedarf.

Schliesslich wird die Coliverfütterung mit grosser Sicherheit vermieden, wenn wir Buttermilch verabfolgen. Sie hat, wie OHTA feststellte, einen derartigen Säuregrad, dass Colikeime sich in ihr nicht mehr vermehren können. Somit stellt eine einwandfrei hergestellte Buttermilch besonders für die Hitzemonate eine sehr zweckmässige Nahrungsform dar. Die Angabe von MOSSE-HOPPE, dass *Lactis-Aerogenes*-Keime sich in der Buttermilch fast ungehemmt vermehren können, bedarf der Nachprüfung.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, dass wir aus der unendlichen Fülle der Möglichkeiten eine herausgreifen konnten, die souveräne Bedeutung beanspruchen kann, deren Bekämpfung keinesfalls auf unüberwindliche Schwierigkeiten stösst, und mit deren erfolgreicher Bekämpfung die wesentlichen Gefahren

der Milch, soweit sie sich von den Milchsaprophyten herleiten, beseitigt sind.

Mit der Bekämpfung der exogenen Colibesiedlung ist aber das Problem keinesfalls erschöpft; ich würde meine Aufgabe nicht als gelöst betrachten, wenn ich lediglich die Verimpfung von Milchkeimen auf den Magendarmkanal des menschlichen Säuglings erörtern würde. Im Magendarmkanal leben ja ständig zahlreiche Bakterien, und uns bleibt zu betrachten, welche Beziehungen zwischen der Ernährung, insbesondere der Milch, und der Magendarmflora bestehen. Diese Beziehungen sind inniger, als eine aprioristische Betrachtung vermuten lässt.

Ich setze als bekannt voraus, dass im normalen Magendarmkanal des Menschen und auch des Säuglings eine eigentliche Flora nur im Dickdarm besteht, in den oberen Abschnitten aber von der Mundhöhle bis annähernd zur Bauhinischen Klappe äusserste Keimarmut herrscht. So haben wir zu untersuchen, welche Zusammenhänge zwischen Nahrung und Dickdarmflora gegeben und welche Momente für die Keimarmut der höheren Darmabschnitte massgeblich sind. Da wir gewisse Colirassen als fakultativ pathogene Erreger bereits erkannt haben, werden wir, da Colibakterien ja in jedem Magendarmkanal zu finden sind, dem Verhalten dieser Keime unser besonderes Augenmerk zuwenden. Wir kommen somit zu den Gegebenheiten der endogenen Colibesiedlung.

Jede der üblichen Formen der künstlichen Ernährung führt zu einer Coliflora im Dickdarm, die nicht ohne weiteres als pathologisch bewertet werden soll, die aber ganz gewiss auch nicht als physiologisch bezeichnet werden kann. Denn die Frauenmilchernährung, die wir ja allein als im strengsten Sinne physiologisch ansprechen dürfen, führt nicht zu einer Coliflora. Wir stehen vor der hochinteressanten und wohl noch keineswegs hinreichend gewürdigten Tatsache, dass die Frauenmilch im Magendarmkanal des Säuglings ganz einzigartige bakterielle Verhältnisse schafft, deren biologische Bedeutung gehoben werden muss, nach unseren Erörterungen aber schon bis zu einem gewissen Grade geahnt werden kann. Im Magendarmkanal des gesunden Brustkindes existieren zwar auch vereinzelte Colibakterien, niemals aber eine Coliflora: in den oberen Abschnitten herrscht an

Sterilität grenzende Keimarmut, im Dickdarm die bekannte gram-positive Flora, die, wie TISSIER in seinen grundlegenden Untersuchungen feststellte, fast ganz aus dem *Bazillus bifidus* besteht. Es ist an dieser Stelle nicht der Ort, näher darauf einzugehen, ob die *Bifidus*flora dem Säugling irgendwelchen positiven Nutzen gewährt; ich persönlich bin dieser Meinung. Grundlegend wichtig scheint mir zunächst das Fehlen einer *Coliflora*. Ganz anders bei künstlicher Ernährung! Fast immer, selbstverständlich auch bei völliger *Colifreiheit* der Nahrung, entsteht hier ein Dickdarmchymus, in dem die *Coliflora* mehr oder minder die Oberhand gewinnt. Dieses Ereignis wird gemeinhin als selbstverständlich und belanglos hingenommen. Ist dieses wirklich und immer richtig? Ich bin zu der Überzeugung gelangt, dass ganz junge Säuglinge, insbesondere Frühgeburten, die künstlich ernährt werden, an den Auswirkungen der *Coliflora* im Dickdarm schwer und tödlich erkranken können. Wir haben wiederholt gerade bei ganz jungen Kindern dysenteriforme Erscheinungen beobachtet, bei denen eine Ruhraetiologie annähernd mit Sicherheit auszuschliessen war, bei denen wir in der *Coliflora* die *causa peccans* gefunden zu haben glauben. Wir vermuten, dass es sich dann um die Entwicklung von Colikeimen mit relativ hoher pathogener Bedeutung gehandelt hat. Da es ein Zufallsspiel ist, was für Colikeime in einem Dickdarmchymus zur Wucherung gelangen, so ist jedes ganz junge Kind, in dessen Dickdarm sich überhaupt eine *Coliflora* entwickelt, als gefährdet zu betrachten. Wir sehen auf der anderen Seite, wie die Natur vorgeht: sie schafft Bedingungen, unter denen eine irgendwie üppige Vermehrung der Colibakterien grundsätzlich ausgeschlossen ist. In welcher Weise die Frauenmilch die *Bifidus*flora erzeugt, ist bisher nicht hinreichend erforscht. Der geringe Eiweiss- und der hohe Milchzuckergehalt der Frauenmilch, die geringe puffernde Kraft des bei Frauenmilch entstehenden Dickdarmchymus sind wesentliche, aber noch nicht ausschlaggebende Momente. In zahllosen, über viele Jahre sich erstreckenden Versuchen haben wir uns bemüht, gerade dieses Geheimnis der Frauenmilch zu lüften, weil uns in ihm eines der bedeutsamsten Probleme der Säuglingsernährung eingeschlossen zu liegen scheint. Ausser uns hat sich systematisch wohl nur ADAM mit dem gleichen Problem beschäf-



tigt, ohne dass es ihm nach unserem Ermessen gelungen wäre, wesentlich vorwärts zu kommen. Die zahlreichen Angaben der Literatur über Bifidus-fördernde Wirkungen kann ich als ziemlich belanglos übergehen. Wir selbst haben zwei Feststellungen machen können: 1) Bifidus-fördernd wirkt peptische Vorverdauung des Kuhmilcheiweisses (RÜHLE), 2) in der Eiweiss- und Milchzucker-befreiten Frauenmilchmolke befindet sich noch eine Bifidus-fördernde Substanz (SCHÖNFELD). Ob diese beiden Feststellungen auf einen Generalnenner zu bringen sind, können wir noch nicht entscheiden. Wenn es uns auch bereits gelingt, mit eigens hergestellten künstlichen Nährgemischen in einem recht hohen Prozentsatz der Fälle einwandfreie Bifidusflora zu erzeugen, so müssen wir doch eingestehen, dass uns die Lösung des Problems noch keinesfalls restlos geglückt ist.

Ich brauche wohl nicht zu erwähnen, dass bei der Entstehung der Bifidusflora eine Verfütterung von Bifiduskeimen keine Rolle spielt. Vereinzelte Bifiduskeime finden sich stets im Dickdarmchymus; ob eine Bifidusflora sich entwickelt, hängt von der chemischen Zusammensetzung des Nährbodens, also des Dickdarmchymus, ab. Jeder Nährboden ist ein Elektiv-Nährboden, die Flora eine Funktion des Nährbodens. Durch Verfütterung selbst sehr grosser Mengen von Bifiduskeimen kann eine Bifidusflora nicht erzeugt werden.

Recht interessant ist die Tatsache, dass auch der Frauenmilch die Erzeugung einer Bifidusflora nicht unter allen Umständen gelingt. Schon ADAM sah bei Frühgeburten gelegentlich ein Vorwiegen der Coliflora, stets mit Störung des Gesundheitszustandes verbunden. SENGENHOFF sah bei Frauenmilchkindern, die an dyspeptischen Zuständen litten, eine Verdrängung der Bifidusflora durch Colibakterien; er gibt an, dass die Schwere des Krankheitsbildes mit der Stärke der Verdrängung im wesentlichen parallel geht, und dass Fälle mit fast reiner Coliflora tödlich zu verlaufen pflegen. Anderen Bakterienarten, die sich am Floraumschlag beteiligten, aber unregelmässig und unabhängig vom Krankheitsbilde auftraten, misst der Autor keine ausschlaggebend pathogenetische Bedeutung bei. Eingehende Untersuchungen stammen von meiner Mitarbeiterin Fräulein Dr.



SEYFFARTH. Sie stellte fest, dass bei Frühgeborenen sich eine reine Bifidusflora meist erst in der 3. und 4. Lebenswoche entwickelt; Infekte und Zufuhr selbst kleinster Mengen künstlicher Nahrung wirken nachteilig. Zwischen Störung der Bifidusflora im Dickdarm, Colibesiedlung des Magens und Soor in der Mundhöhle bestehen fast gesetzmässige Beziehungen. Wir haben hier wohl Ausdruckserscheinungen der funktionellen Insuffizienz der Frühgeborenen vor uns, Teilphänomene der physiologischen Dysergie des Neugeborenen. Unter solchen Voraussetzungen kann selbst die Frauenmilch versagen.

Dass tatsächlich die Bifidusflora gegenüber den Auswirkungen der Colibakterien einen gewissen Schutz verleiht, lehren Beobachtungen von Fräulein Dr. GOLDSCHMIDT: wir beobachteten zwei lediglich mit Frauenmilch ernährte, darmgesunde Dyspepsiecoliträger; Übergang auf künstliche Nährgemische löste bei ihnen eine Dyspepsie aus. Die Ablaktationsdyspepsien sind bekannt, aetiologisch aber nicht hinreichend erforscht; diese Beobachtung könnte wegweisend sein. Wir glauben, dass mit der Entwicklung einer Coliflora stets eine gewisse Gefahr verbunden ist, deren Grösse von den — leider unbeeinflussbaren — Eigenschaften der wuchernden Colirassen abhängt.

Soviel über die Beziehungen der Nahrung zur Dickdarmflora. In den oberen Magendarmabschnitten ist jede nennenswerte Keimansammlung nicht mehr als streng physiologisch zu betrachten. Bei fast allen Verdauungsstörungen sehen wir eine Keimvermehrung auftreten und in der Regel beherrscht mehr oder minder das Bakterium *Coli* das Feld; die Coliflora pflegt — von Ausnahmen abgesehen — um so stärker und reiner hervorzutreten, je schwerer die Verdauungsstörung ist. Wenn wir die Entstehung der pathologischen Besiedlung des Magendünndarms verstehen wollen, müssen wir die schwierigere Vorfrage zu klären trachten, warum in der Norm die oberen Magendarmabschnitte sich so auffallend keimfrei halten.

Ein oberflächlicher Blick auf die Verteilung der Bakterien im Magendarmkanal lehrt, dass die Besiedlung dort anfängt, wo dauernd Chymus im Magendarmkanal vorhanden ist; dort, wo während der Verdauungspausen der Magendarmkanal vollständig

leer wird, im Magen und im Dünndarm, den die Anatomen auch Leerdarm nennen, tritt physiologischerweise eine Autosterilisation ein. Die vollständige Entleerung der oberen Magendarmabschnitte, die Leerpause, ist wohl oberste Voraussetzung. Die normalzeitige Entleerung der oberen Magendarmabschnitte ist auf der einen Seite von der Beschaffenheit der zugeführten Nahrung, auf der anderen von der Leistungsfähigkeit des Magendarmkanals abhängig. Frauenmilch zeichnet sich durch Schnellverdaulichkeit aus, alle künstlichen Nahrungsmische stellen eine gewisse Belastung des Magendarmkanals dar. Was die Leistung des Magendarmkanals selbst anlangt, so kommt es nicht nur darauf an, dass die einzelnen Funktionen desselben, die Sekretion, die Resorption und die Motilität an und für sich intakt sind, sondern dass das komplizierte Funktionsspiel sich harmonisch zusammenfügt. Nur ein optimaler funktioneller Synergismus kann als Endleistung eine optimale Verdauungsarbeit, d. h. eine Verdauungsarbeit in kürzester Frist erzielen. Wird der Mechanismus an irgend einer Stelle gestört, so muss sich zwangsläufig das Endergebnis verschlechtern, das in einer Verlängerung der Verdauungszeit seinen Ausdruck finden wird.

Die künstliche Ernährung kann in doppelter Weise schaden: einmal stellt sie oft eine unphysiologische Belastung dar. Dieses Moment dürfte oft überschätzt worden sein. Unendlich wichtiger ist, dass die von CZERNY erforschten, alimentär bedingten Nahrungsschäden, die fast alle ihrem Wesen nach Mangelschäden sind, die vitalen Funktionen der Säuglinge herabsetzen, die Kinder dysergisch machen und damit auch die Leistungen des Magendarmkanals beeinträchtigen. Der quantitativ und qualitativ ausreichend ernährte Säugling ist am wenigsten durchfallsbereit. Bei der künstlichen Ernährung steigt mit der Angst vor ihr die Gefahr.

Ist der Synergismus der Verdauungsfunktionen die einzige Voraussetzung für die Keimarmut der oberen Magendarmabschnitte? Von je her hat man nach speziellen bakteriziden Momenten gesucht. Die verdauenden Sekrete, einzeln und in Kombination, wirken nicht keimtötend, sie entfalten höchstens nach Schluss der Verdauung eine gewisse mechanisch reinigende Wir-

kung. Nur ein antibakterielles Moment ist lange bekannt und bewertet, die Magensalzsäure, die säureempfindliche Keime hemmt bzw. abtötet. Durch die Magensalzsäure können ganz erhebliche Wasserstoff-Ionen-Konzentrationen nicht nur im Magen, sondern auch in den oberen Dünndarmabschnitten erzeugt werden. Die uns besonders interessierenden Colibakterien sind säureempfindlich, die Grenze ihrer Lebensfähigkeit liegt ca. bei  $P_H = 4,5$ . Weiter reichte bisher trotz vielfacher Bemühungen unser Wissen nicht. BOGENDÖRFER beschrieb Bakteriostanine, LÖWENBERG besondere Bakterizidine des Duodenalsafts; doch konnten diese Befunde sich nicht allgemeine Anerkennung verschaffen. REICHEL hat an meiner Klinik neue Beobachtungen gemacht, die nach meinem Ermessen für die Entwicklung der Frage Bedeutung gewinnen werden. Wir konnten im Meerschweinchenversuch erweisen, dass die Immunität eines Versuchstieres sich sozusagen bis in das Dünndarlumen erstreckt: man kann im Dünndarlumen ein PREIFFER'sches Phänomen demonstrieren, d. h. beim Immuntier eine Vibriolyse im Dünndarlumen feststellen und mikroskopisch verfolgen. Blutfreier Dünndarm-Epithelzellenbrei eines Immuntieres verwandelt die Vibrionen in Granula. So sehen wir, dass die allgemein-biologischen Widerstandskräfte eines Organismus sich bis in die oberflächlichsten Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut, ja, sozusagen bis in das Dünndarlumen hinein erstrecken. Wir dürfen hieraus wohl schliessen, dass es auch beim menschlichen Säuling letzten Endes die allgemeinen Widerstandskräfte sind, die über der Keimfreiheit der Dünndarmschleimhäute wachen. Die Durchfallsbereitschaft des menschlichen Säulings fällt damit begrifflich weitgehend mit der Infektionsbereitschaft zusammen. Und wir verstehen tiefer, dass der dysergische, infektionsbereite Säugling auch dyspepsiebereit ist.

Dem Neugeborenen, der physiologischerweise in gewissem Grade dysergisch, infektions- und durchfallsbereit ist, bei dem sich unter Frauenmilch nicht ohne weiteres eine reine Bifidusflora im Dickdarm entwickelt, dessen obere Darmabschnitte zu pathologischer Besiedlung neigen, hilft die Natur noch in besonderer Weise. Seinen Mangel an Immunkräften, sein insuffizientes Antikörperbildungsvermögen strebt sie auszugleichen, indem sie

ihm durch das Colostrum Immunstoffe passiv zugeführt. ABRAHAM konnte an meiner Klinik im normal-menschlichen Colostrum Coliagglutinine und Colischutzkörper, die in überraschender Weise gerade auf den *Dyspepsiecoli* einwirkten, in erheblichen Mengen nachweisen, während er im Blutserum der Colostrum-liefernden Frauen nur ganz niedrige Titer fand. Wir glauben nicht mit STÄUBELI an eine aktive Mitwirkung der Milchdrüse bei der Antikörperproduktion, sondern an eine Konzentration der Antikörper in dem auffällig globulinreichen Colostrum. THEOBALD SMITH fand, dass mit dem Colostrum der Kuh Coliagglutinine auf das Kalb übergehen. Schon lange wissen wir, dass die Kälberruhr fast sicher verhütet wird, wenn die Kälber in den ersten Lebenstagen Colostrum erhalten.

Bei fast allen Verdauungsstörungen sehen wir eine Keimbeseiedlung der oberen Magendarmabschnitte mehr oder minder hochgradig eintreten, an der das Bakterium *Coli* in besonderem Grade beteiligt ist. Diese Tatsache, die durch die Leichenuntersuchungen von MORO schon lange bekannt ist, konnte durch umfangreiche Untersuchungen am Lebenden von BESSAU-BOSSERT bestätigt werden. Ihnen schlossen sich SCHEER, KRAMÁR, GRAEVINGHOFF, PLONSKER und ROSENBAUM und andere an. Je schwerer die Störung, um so reiner tritt im grossen und ganzen die Colibeseiedlung in Erscheinung, allerdings kann im Magen bei höherer Wasserstoff-Ionen-Konzentration eine Colihemmung eintreten. Bei der Säuglingsintoxikation können Bilder gefunden werden, die an die *Cholera asiatica* erinnern, natürlich mit dem Unterschied, dass Colibacillen, nicht *Cholera*vibrien, das Feld beherrschen. Der Vergleich zwischen der Intoxikation und der *Cholera* liesse sich in vieler Hinsicht durchführen, klinisch wie bakteriologisch: in beiden Fällen handelt es sich nicht um in den Makroorganismus vordringende Infektionen, sondern um oberflächliche Schleimhautbeseiedlungen. Auf die Entstehung der Vergiftungsbilder kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden; ich darf nur erwähnen, dass wir auf Grund unserer zahlreichen Untersuchungen die Intoxikation auf eine Kombinationswirkung von Exsiccation und bakterieller Vergiftung zurückführen.

Die endogene Colibeseiedlung wird selbstverständlich durch

exogene Schädigungen begünstigt. Wir wissen, dass Überhitzung des Kindes die Magenfunktion schwächt. Sie setzt die Magensalzsäuresekretion herab (SALLE), sie begünstigt die Besiedlung (MEDOWIKOW). HAHN, KLOCMAN und MORO möchten dem Zuckergehalt der Säuglingsnahrung eine besondere Bedeutung zuerkennen. Extreme Tierversuche mögen in diesem Sinne sprechen, allein wenn wir bedenken, dass bei der natürlichen Ernährung Zucker stets bis in den Dickdarm gelangt (sonst wäre hier eine Gärung nicht möglich), so werden wir dem Zuckergehalt des Dünndarmchymus kaum die Rolle eines Anlockungsmittels für Coliascension zusprechen. Enterale und parenterale Infektionen setzen die Leistungsfähigkeit des Magendarmkanals herab und führen so zu Besiedlungen. In diesem Zusammenhang will ich kurz der Bedeutung der Katarrhe gedenken. Der Magendarmkatarrh des Säuglings, der aus der modernen Literatur verbannt ist, wird wiedererstehen! Infektiöse Katarrhe sind wohl immer durch invisible Vira bedingt. Diese verursachen die oberflächliche Schleimhautentzündung und verletzen die biologischen Kräfte der Schleimhaut, die dadurch bakterieller Besiedlung zugänglich wird. Was wir bei den Katarrhen an bakteriellen Wucherungen auf der Schleimhaut sehen, ist nach meiner Auffassung ein sekundärer Vorgang; immer vermehren sich jene Keime, die sich auf der gesunden Schleimhaut nur kümmerlich in vereinzelten Exemplaren halten konnten. Charakteristisch für den Säugling ist die mangelnde Fähigkeit, Katarrhe zu begrenzen; es besteht eine Tendenz zur Generalisation. Fast nie sehen wir einen isolierten Schnupfen, wie oft dagegen finden wir, dass nicht allein der gesamte Respirationstraktus mit seinen Anhängen, z. B. dem Mittelohr, sondern auch die Schleimhäute der anderen grossen Kanalsysteme, des Verdauungsrohres und der Harnwege, mit-erkranken. Was in die Augen springt, ist immer die sekundäre bakterielle Besiedlung. In den katarrhalischen Affektionen des Magendarmkanals sehe ich eine häufige Voraussetzung für pathologische Bakterienwucherungen.

Wo die Gegebenheiten für eine endogene Colibesiedlung am oberen Darmabschnitt vorhanden sind, wird eine Verfütterung lebender Colikeime sich in besonderem Grade auswirken; wenn

der Boden bereitet ist, können exogene und endogene Colibesiedlung sich kombinieren. Derartige Kombinationen dürften — besonders zur Zeit der Sommerhitze — nicht selten sein.

Welche Folgen hat schliesslich die Colibesiedlung der oberen Magendarmabschnitte? Nicht immer geht sie mit dyspeptischen Erscheinungen einher. Zweifellos aber ist sie immer unphysiologisch, bedeutet immer Durchfallsbereitschaft, entspricht einem subdyspeptischen Stadium. Ob der Durchfall selbst eintritt, hängt natürlich von Eigenschaften des Kindes ab, greifbar aber auch von der Stärke der Colibesiedlung und sicher in besonderem Grade von der besiedelnden Colirasse. Der Mechanismus der Coliwirkung ist bisher nicht hinreichend erforscht, trotz ungeheurer Mühe, die gerade auf diesen Punkt, auch von meiner Schule, verwandt worden ist. Wir haben früher, im Anschluss an ältere Lehren, die Meinung vertreten, dass es die Kohlehydratzersetzende Wirkung, die Essigsäuregärung der Colibakterien ist, die im wesentlichen die darmreizende Wirkung zur Folge hat. Wir glauben heute, dass wir die Reizwirkung der Zersetzungsprodukte, die wir durchaus nicht in Abrede stellen wollen, in ihrer Bedeutung überschätzt haben. CATEL und PALLASKE haben neuerdings im Tierversuch gezeigt, dass lediglich die Injektion lebender Colibakterien in das Dünndarmlumen von Meerschweinchen Enteritis zu erzeugen vermag. Auch hier zeigte sich die Bedeutung der Colirasse: während sog. Normalcoli keine regelmässige Wirkung erkennen liessen, wies sie ein Dyspepsiecolistamm fast gesetzmässig auf; ebenso gesetzmässig waren Enterokokken wirkungslos. Wir neigen immer mehr der Auffassung zu, dass gewisse Stoffe der Bakterien selbst die wesentliche Rolle in der Dyspepsiegenese spielen. Wie kompliziert die Dinge liegen, zeigt schon die Tatsache, dass die pathogenen Eigenschaften bei den einzelnen Vertretern der Coligruppe verschieden entwickelt sind.

Die Erfahrungstatsache, dass Nahrungsentzug die Colibesiedlung der oberen Darmabschnitte und die Durchfallssymptome erfolgreich bekämpft, ist verständlich, weil es sich bei der Besiedlung nicht eigentlich um eine Infektion handelt: mit dem Entzug des Nährbodens wird den Colibakterien weitgehend ihre Existenzmöglichkeit genommen, der Autosterilisation der Weg geebnet.

Schwieriger zu beurteilen ist der Einfluss der Nahrung bzw. einzelner Nahrungsstoffe auf eine bestehende Colibesiedlung. Während man früher unter dem Einfluss der herrschenden Theorien die Vergärbarkeit und die Reizwirkung der Zersetzungsprodukte in das Blickfeld rückte, werden wir wohl mehr und mehr die Nährbodenfunktion ins Auge fassen müssen; wenn in den Keimen selbst das wesentlich schädigende Princip zu suchen ist, muss in der Hemmung der Keimvermehrung das wesentliche therapeutische Princip gelegen sein. Es würde hier zu weit führen, die bekannten Heilnahrungen nach diesem Gesichtspunkt zu analysieren.

Wenn der Pädiater die durchfallerzeugende Wirkung der Colibakterien in den oberen Magendarmabschnitten als Erfahrungstatsache betrachtet, so kann der Internist einwenden, dass das Beispiel der perniciosen Anämie der Erwachsenen gegen diese Auffassung spricht; sehen wir hier doch reichliche Colibesiedlung der oberen Magendarmabschnitte ohne Durchfallserscheinungen. Die Differenz liegt zwischen Säugling und Erwachsenen. Auch hier können wir eine klare Linie erkennen: Wir haben gesehen, dass für den ganz jungen Säugling eine Coliflora im Dickdarm bedenklich sein kann. Im Laufe des extrauterinen Lebens adaptiert sich zunächst der Dickdarm an die Coliflora als derjenige Teil des Magendarmtractus, der als der funktionell simplere auch als der weniger empfindliche erscheint. Der Säugling, der sich mit einer bestimmten Coliflora im Dickdarm abgefunden hat, braucht sie aber noch lange nicht in den oberen Magendarmabschnitten zu ertragen. Im Laufe der weiteren Entwicklung adaptieren sich dann allmählich auch diese, so dass schliesslich — vielleicht von Ausnahmen abgesehen — Colibesiedlungen ihre Darm reizenden Wirkungen verlieren.

Fassen wir zusammen: Die bedeutsamsten Schädlinge unter den Saprophyten der Milch sind die Colibakterien, insbesondere gewisse Vertreter der Coligruppe. Nicht die Milchzersetzung ist gefährlich, sondern unter gewissen Voraussetzungen die Verfütterung lebender Colikeime. Diese ist mit verhältnismässig einfachen Mitteln verhütbar. Die Säuglingsernährung hat aber



über die Verfütterung von Colibakterien hinaus enge Beziehungen zur Colibesiedlung des Magendarmkanals. Die Frauenmilchernährung verhütet eine Coliflora im Dickdarm, die wir bei künstlicher Ernährung fast immer auftreten sehen. Normale Vitalitätsverhältnisse der Magendarmfunktion lassen eine Colibesiedlung der oberen Magendarmabschnitte nicht aufkommen. Abnorme Beanspruchung, Schädigung der Vitalität des Kindes und mannigfache äussere Noxen sind die Momente, welche auch hier eine Colibesiedlung ermöglichen. Die exogene Colibesiedlung wird sich am stärksten auswirken, wenn die Bedingungen für eine endogene Colibesiedlung gegeben sind.

Wenn wir heute die vielseitige Bedeutung der Colibakterien für die Säuglingspathologie erfassen, so wollen wir eingedenk sein, dass es ein Kinderarzt war, der das *Bacterium coli commune* entdeckte: ESCHERICH.

## **The Prophylaxis of Diseases due to Milk.**

By Prof. **G. B. ALLARIA** (Torino).

As a help towards fixing ideas for the discussion of the prophylaxis of diseases due to milk — a subject most opportunely suggested by the Committee, milk (an indispensable food throughout the years of childhood) being a common source of sickness in children, — an enumeration of the main pathogenic factors in milk may be useful, adopting the following classification:

### **A. Natural Hetero-Specific Characteristics.**

These characteristics can be divided into two groups. They are the reason for the inferiority of artificial feeding, manifested in a certain measure even with properly regulated feeding in the case of healthy infants brought up in their own homes; in a greater measure if favoured by diathesis (especially exudative diathesis) or by errors of diet; in a still greater measure in the



case of infants put out to nurse in the country; but most serious of all in the case of infants in poor law institutions or hospitals and in the case of sick children, when the stricter regulations are not observed.

#### 1. Physical and Chemical Factors.

Excessive concentration of proteins (in particular casein), with consequent relative insufficient digestion, intestinal putrefaction with alkaline faecal reactions and intestinal auto-intoxication. Different molecular structure of the casein, hence massive coagulation by rennin; different content in and concentration of, the amino-acids (as compared with human casein). Poor concentration of the lactose: acid fermentation insufficient to restrain proteolytic fermentation. Alleged differences in the molecular structure which would render it less easily tolerated than human lactose. Lower digestibility of the fats owing to smaller percentage of oleic acid and to excessive concentration of volatile fatty acids (soluble caproic and butyric acids, insoluble caprylic and caprynic acids, etc.) having an irritating effect on the mucous membrane of the intestines and, when absorbed, producing acidosis (or alkalipenia) with a haemolytic action if absorbed in quantities (goat's milk pernicious anaemia cured by human milk or by skimmed cow's milk). Different concentration and correlation of salts, suitable to the very young of the same species but unsuitable for the human infant owing to excessive total concentration, predominance of inorganic salts of phosphorus and of calcium (hence insoluble soaps of Ca in the faeces); deficiency in iron (oligoferric anaemia during weaning).

#### 2. Biological Factors.

Heterogeneous proteins requiring greater work of digestion for disintegration (consumption of calories and organic wear). Possibility of absorption in heterogenous condition (especially through inflammatory changes of the mucous membrane of the intestines), whence acquired anaphylaxis (better proved clinically and experimentally than congenital anaphylaxis, but the pathogenesis of which is less well established). Enzymes of milk,

considered by some as products of excretion of no value to the infant, by others as products of active secretion (according to some, of value to the infant whence their destruction is harmful; according to others, specific in character and hence only valuable to the young of the same species). Vitamins, indispensable to the infant: cow's milk has vitamin A in great abundance, vitamin B in fair abundance and vitamins C and D in various quantities. The animal does not produce the vitamins but they find their way into the cow through its food, and thence into the milk. Harm resulting from hypovitaminosis of milk (through hypovitaminic fodder) and destruction of vitamins (heat, storage); Antibodies, hormones, endocrine (thyroidal) deficiency in these would result in defective nutrition and lowered immunity. Innumerable live cells, considered by some as valueless products of excretion, by others as «vital» constituents indispensable to the infant.

**B. Abnormal Changes in Milk from Careless Grooming — Improper Diet — Diseases of the Animal.**

Although the natural characteristics — whether in themselves or through the changes they undergo — provide an explanation of certain aetio-pathogenic points in paediatrics, the most common disease-factors are acquired by milk before and after milking:

1. Careless grooming accounts for the presence in the milk of countless foreign bodies most harmful to the infant (see the dirt collected on filters!).

2. Improper diet may pass noxious matter to the milk: potatoes already germinated, fermented beet leaves, vine tendrils sprayed with copper sulphate, residue from factories (beet pulp from sugar factories, fermented barley from breweries, oil-cake from oil factories, etc.);

3. Medicines and poisons absorbed by the animal seldom pass to the milk in quantities sufficient to be really harmful (proved by the unsuccessful attempts to confer medicinal properties to milk by administering medicines to the animal).

4. Microbes from the bodies of the animal (sound or sick) in large numbers and of varying pathological significance, pass to the milk. These have been dealt with by Professors BASSAU and PETERSSON.

**C. Contamination of Milk through Microbes in Surroundings.**

Numberless species of these: they have been dealt with by Professors BESSAU and PETERSSON.

**D. Changes in Milk produced in course of Preparation as an Article of Diet.**

To this group belong the diminution and, worse, the destruction of vitamins through the action of excessive heat or protracted retention of the heat, amplified by the oxidizing effect of the  $O_2$  of the atmosphere; through prolonged keeping of tinned milk:

Vitamin A (antixerophthalmic), occurs in great abundance in the fat of milk, is detrimentally affected by oxidation with exposure to heat, is decreased in condensed and dried milk, is absent in skimmed milk;

Vitamin B (antineuritic), occurs in great abundance in milk but withstands heat extremely well;

Vitamin C (antiscorbutic), scarce in milk, readily destroyed by heat, especially in the presence of air;

Vitamin D (antirachitic), scarce in the fat of milk (unsaponifiable part), is absent in skimmed milk, withstands heat very well even in the presence of air.

The most common avitaminosis is scorbutic avitaminosis, owing to the lesser resistance capacity of vitamin C to heat and to prolonged keeping.

The changes in digestibility and absorbability brought about by treatment in the course of preparation of milk as an article of diet, must also be included under this head.

**E. Adulteration and Sophistication of Milk.**

The most frequently practised methods are abstraction of cream and addition of water, often practised together.

*Abstraction of cream* is usually performed after the milk has been standing for several hours (infrequently by centrifugal process when abstraction is greater). The harmful effect on the child arises through the decrease in nutritive value (it must be remembered that almost half the calories occurring in cow's milk are contained in the fats), hence under-feeding; also through the diminution in the A and D vitaminic values.

*Addition of water* robs the milk of part of its food calories: thus while whole milk yields 700 calories per litre, diluted to one third with water it provides hardly 460 calories: in addition water introduces undesirable foreign substances.

*Antiseptics*, numerous, more or less poisonous (some liable to cause changes in the normal constituents of milk), are added to milk as a preservative so that it may keep good for a long time in spite of unsuitable storage conditions (summer heat, prolonged storage at depots, excessive bacterial content): boric acid, salicylic acid, formic aldehyde, hydrogen peroxide, etc.

*Corrective substances* to hide acidification: soda bicarbonate, lime water (prevent coagulation of milk that is already sour).

*Colouring matter* is added to hide the bluish tinge of watered or skimmed milk: carrot juice, juice of boiled onions, extract of chicory, caramel, even sodium bichromate!

*Fats*, of the cheapest varieties commercially, are added to compensate for excessive abstraction of cream: *e. g.* cocoa butter, cotton oil, margarine, etc., emulsified in given concentrations.

*Farinaceous and starch pastes* are added to thicken watered and skimmed milk to natural consistency.

Thus stand the inclusive list of the chief pathogenic factors of animal milk: some common, some rare: of varying importance pathologically for the child; all, however, showing clearly that the problem of the prevention of diseases due to milk, which is indeed a problem of the present day, is neither easy nor to be treated lightly.

\*

Milk may be deleterious and even dangerous not only through its hetero-specific characteristics, but still more through the interference of its enemies.

Of which there are two: *man* and *microbes*.

War against these enemies is made by the provisions of the special laws framed to secure pure, clean and wholesome milk to safeguard children from the diseases due to milk. And it is for this reason that milk intended for consumption in the liquid state must be produced, handled and distributed under the responsible and careful supervision of the Public Authority.

In the milk industry in the past science and industry have frequently followed separate paths, almost as though taking pleasure in having no knowledge one of the other. To-day conditions have changed: industry calls upon science for its special need — which is to improve the production, preservation and distribution of milk — and the consumer also derives a benefit from this co-operation.

The duel between the two principles advocated to this end still continues. On one side there is the principle that milk must retain its «vitality», and be protected preventively against bacterial contamination (milk to be consumed in the raw state); on the other side there is the principle of «cleansed» milk, that is milk cleansed from microbes even at the cost of depreciated «vitality». In both cases, a pure and clean milk supply results.

Taking as a guide the *Italian laws for the sanitary supervision of milk to be consumed in the liquid state* (Royal Decree No. 994, of May 9, 1929) we find three groups of prophylactic measures:

a) general measures for purity, cleanliness and protection against bacterial contamination;

b) special measures for the production of milk «suitable for consumption in the raw state»;

c) special measures for bacterial cleansing of milk.

The whole of these measures are arranged in chronological order in two series, as follows:

A. Prophylactic measures before milking:

1. sanitary conditions of the byres and adjacent premises;
2. selection, diet, grooming, clinical inspection of milking herds;

3. medical supervision of staffs employed in the care of milking herds, at byres and dairies.
- B. Prophylactic measures from time of milking to consumption:
1. milking;
  2. treatment of milk immediately after milking;
  3. transport to collecting point;
  4. treatment of collected milk;
  5. distribution (dairies).

For success in the struggle for prophylaxis against the diseases arising from milk it is essential to start with the application of the measures of the first group. Of these I shall not speak at length.

*Sanitary conditions* of the byres is the point to be insisted upon above all with the utmost stringency. It must be made impossible to start or maintain a farm for the production of milk intended for consumption in the liquid state without first having to obtain a permit from the Public Authority acting on the advice of the Medical Officer and Veterinary Inspector of the district.

A model dairy farm need not necessarily involve luxurious premises: every useless expenditure is anti-economic. The erection of model dairy farms is certainly desirable, but in view of the limitations imposed by reasonable economy, existing premises are not condemned outright by the Italian Act. But they must conform to certain requirements with regard to cubic space per animal, lighting, ventilation, relative uniformity of temperature, non-contiguity with dwelling houses. Regulations are also laid down concerning the walls, sanitary conditions, protection against flies, etc.

Important progress has already been made: model farms are making their appearance in increasing numbers, small farms are undergoing remarkable transformations as regards cleanliness and sanitary conditions, big concerns with all the latest scientific plant are serving to raise the standard for the dairy farming class as a whole.

Cows before they can be used for the production of milk as an article of diet must be provided with a certificate issued

by the Veterinary Inspector of the district. They must subsequently be examined periodically by the same, and any cow developing one of the many diseases mentioned in the Act must be removed immediately. (The Act insists particularly concerning mastitis which, even when healed clinically, continues to transmit to milk a dangerous number of pathogenic germs).

Minute directions are given for the washing of the animals, their diet and the innocuousness of their fodder. The increase in vitamins A and C in summer milk is correlated with the fact that *dry hay* (as fed to the animals in winter) is poorer in vitamins but the loss is not constant irrespective of conditions: protected from contact with air and from light, hay is said to retain its vitamins. Forage preserved in silos, if well regulated, so as to avoid excessive fermentation (putrefaction), is not detrimental to milk as human food.

All this part of prophylaxis concerns the veterinary surgeon. But for ourselves, in our capacity as paediatrists, there is the duty of working for increasingly careful attention to the prophylactic rules regarding the herds as well as the premises, with a view to the production of purer and cleaner milk, by exerting pressure on the Public Authorities and educating public opinion.

The Italian Act enforces also the *medical supervision of staffs employed on milk production*: certificate issued by the Medical Officer of the district, periodical medical examination and compulsory notification of infectious diseases.

The prophylactic measures of the second series must be applied stringently from the *instant of milking*. The washing operations required by the Act for the milkers and animals, although they do not ensure complete freedom of microbes from the milk (for the microbes lodge not only in the milk cisterns and lactiferous ducts but also high up in the glands) is, at any rate, a protection against dirt — which is very considerable as inspection of used filters shows — from the integuments of the milker and cow being washed into the milk.

The difficulty of getting sanitary cleanliness with milking done in the byres is such that the Act lays down that for milk to be consumed raw milking must be carried out in milk

houses apart from the byres and fitted up scientifically for disinfection.

*Mechanical milking* (for which three systems are employed: by suction, pressure and a combination of both) is now being considered. The drawbacks to this method are, from the practical point of view, that hand manipulation is necessary for the final stage of the milking operation and that it requires expensive apparatus (the relative expense of which increases the smaller the herd); from the sanitary point of view, that the apparatus is difficult to clean inside (tubes), hence the cleaning operations represent an expense; it requires time and staff that can be trusted to perform it with due thoroughness. Obviously with mechanical milking, if properly carried out, the sanitary cleanliness of the milk supply is improved.

The *treatment of milk immediately after milking* comprises, according to Italian law, filtration and refrigeration (in addition to subsequent weighing and mixing).

Milk being brought forth, unfortunately, in byres and in a region of the body below the excremental orifices, is subject to a thousand chances of contamination from the following causes: animal: epidermal desquamations — hairs — eggs of insects — rectal or vaginal mucus — faeces — urine.

human: epidermal cells — manure on the hands — hairs — etc.

surroundings: flies and other insects — spiders and webs — fodder — mould etc., all these constituting matter capable of rendering milk harmful, if not dangerous, for the infant: hence the compulsory *filtering of the milk immediately after milking*.

Neglecting ordinary sieving, there are two mechanical processes in use, on the pressure and centrifugal principles respectively. The *centrifugal filter* is falling rapidly into disuse as it induces air into the milk and therefore germs and  $O_2$  (whence increase of bacterial content, loss of  $CO_2$ ) and it decreases the casein content, the casein collecting on the drum of the centrifugal apparatus.

In the pressure filters (preferred nowadays), the filtering unit (made of filter cloth of different kinds) is the most convincing proof of the essential necessity of filtration, the execution of



which must be enforced legally with all stringency. Compressed  $\text{CO}_2$  is advocated by some as the most suitable pressure medium since with it all contact with air is eliminated.

It must be remembered, however, that filtration, even if most carefully executed, is not sufficient to remove from the milk all the contaminating substances which have found their way into the milk during milking: microbes and dissolved substances (manure and urine) which nothing can separate out of the solution: hence filtration does not absolve from the need for the strictest cleanliness of the premises, herds and attendants.

Since cow's milk is never entirely free from microbes, and at ordinary room-temperature the milk teems with microbes with a rate of multiplication per hour of the bacterial flora which is entirely amazing, the Act *requires that milk should be cooled immediately after filtration* (a rather longer interval being allowed in cases of rapid transit and in cold weather) so as to suspend or inhibit the growth of bacteria.

Refrigeration to between  $4^\circ$  and  $5^\circ$  Centigrade serves not only sanitary but also economical ends as it reduces the perishability of milk. The advantage gained by refrigeration (for which various types of apparatus are used) is further improved by motor transportation which reduces the *time of transit* of the churns or tanks. Needless to say all such *vessels* must conform to sanitary requirements.

*Treatment of collected milk.*

An elementary, ever recurring question arises here. *Is the production of special milk for infants necessary?* The description «milk for infants» has, in the past, been far too much a mere ticket covering a product not fulfilling the requirements of sanitarily treated milk, although sold at a price higher than the standard rate for milk. Hence the number, by no means negligible, of paediatrists who are not in favour of the production of special milk for infants. This grade of milk becomes unnecessary if a supply of good milk subjected to the strict supervision of Health Authorities is generally obtainable (e. g. in Italy, where «central milk depots» are in operation).

This being postulated, let us turn to the fundamental question

whether it is preferable to supply to infants milk with its «vital» properties intact, preventing bacterial contamination by attention to sanitary conditions (milk intended for consumption in the raw state), or whether it is not more prudent to destroy the bacterial content — in particular the pathogenic germs — to the detriment, if need be, of the «vital» properties.

*Milk suitable for consumption in the raw state* (which has many supporters) must reach the highest standard of sanitary cleanliness: its production, transportation and distribution must be attended with every possible sanitary precaution: *it must be so perfect and innocuous as to be capable of being offered for consumption under the guarantee of the Public Health Authority*, which in a certain measure assumes responsibility for the standard in the eyes of the consumer.

It is of interest to recall that the production of milk suitable for consumption in the raw state began in the United States of America in 1892, since when this production has gradually expanded. In the United States there are five grades of milk for consumption in the raw state. I will speak only of the first two as the others do not satisfy essential sanitary conditions.

a) «Certified Milk» obtained from herds tuberculin-tested every six months, selected and inspected under Sanitary Authority, etc.; bottled on the farms; bacterial content (at time of sale) 10,000 per cubic centimetre as a maximum.

b) Grade A Milk. Same as above; bacterial content 50,000 per c.c. as a maximum.

The greatest difficulty experienced in the United States of America arises out of the high cost of production which raises the retail price: hence this milk finds only a restricted sale to the higher classes and reaches only a small number of children.

In England there are three grades of raw milk for consumption; the first two are as follows: (the third grade is not adequately guaranteed).

a) «Certified» Milk: Herds tuberculin-tested every six months, herds isolated, etc. Bacterial content not to exceed 30,000 per c.c., no B., coli in  $\frac{1}{10}$  c.c. Bottled at place of production — bottles sealed by discs and caps.

b) Grade A Milk (T.T.): Herds same as above. Bacterial content not to exceed 200,000 per c.c., no *B. coli* in  $\frac{1}{10}$  c.c. No compulsion with regard to bottling on farm.

In Denmark there is only one grade of milk for consumption in the raw state: tuberculin test once a year, fortnightly veterinary inspection — medical supervision of employees — transportation in bottles or churns.

In Italy the law defines only one grade of milk for consumption in the raw state. Producers and retailers must possess a certificate issued by the Public Health Authority — herds subjected to periodical inspection by a veterinary inspector — tuberculin test every six months — isolation of herds — separate milking houses — medical inspection of employees — refrigeration to  $+5^{\circ}$  C. immediately after milking — bottling on the farm with special sealing — refrigerator safe — previous sterilization of bottles.

The production of milk «for consumption in the raw state» is still very restricted in Italy (highly satisfactory centres in Rome and Milan). Serious difficulties arise out of high cost of production and climate.

To sum up. Milk suitable for consumption in the raw state should be produced, transported and retailed under the competent supervision of the Public Health Authority responsible for the issue of detailed regulations. It should exist in only one grade, no half measures or leniencies liable to be detrimental to the health of the child consumers must be tolerated. Above all, daily bacteriological examination to reveal any of the many contaminations that can so easily arise from the lightest cause (negligence, lack of attention, etc.).

The complications in production introduced by sanitary requirements and the consequent high costs of production, make it impossible to retail the milk except at a price prohibitive for the majority of consumers: hence in Europe the consumption of milk «suitable for consumption in the raw state» varies at the present day between 1% and 5% of the total consumption.

Another objection is raised against milk «suitable for consumption in the raw state». Physiologists, hygienists and paediatrists

have discussed whether raw milk is more easily digested and assimilated than cooked milk, and the replies, although not uniformly the same, almost invariably expressed the opinion that in the case of infants no appreciable difference is observed. As a further proof there is the enquiry recently conducted in the United States of America and spoken of the world over, which failed to establish any practical differences in the development of infants brought up on cooked milk and that of babies brought up on raw milk.

At the present day the majority of paediatrists agree in restricting the use of raw milk to special pathological cases — always assuming that a reliable milk supply is available — and some are to be found who believe that cooked milk is more easily by infants.

The technical and economic difficulties inherent in the production of milk suitable for consumption in the raw state, the fact that many paediatrists are doubtful whether raw milk is really better for infants and the risks (always extremely grave) from bacteria inevitably force one to the necessity of *providing for infants a milk supply free from bacterial dangers*.

Neglecting chemical means for destroying microbes, all more or less unreliable in action and always directly detrimental to the human body, heat is the agent to which recourse must be had for the treatment of milk for human consumption.

*The treatment by heat of milk* has a two-fold object:

- a) to inhibit spontaneous change and thus reduce the perishability of milk;
- b) to cleanse the milk from pathogenic germs.

An ideal treatment by heat would be one which would positively destroy the microbes without causing any change in the inherent properties of milk. But it would be ingenuous to think that a temperature capable of producing a change in the structure of bacteria sufficient to cause their destruction, would have no effect on the constitution of the organic constituents of milk. The application of heat, whatever the temperature reached and the duration of retention, must inevitably induce physical, chemical and biological changes, more or less appreciable and,

in the case of some, with a varying detrimental effect on the infant.

The treatment by heat to be recommended is thus one that will definitely ensure the prophylaxis of infectious diseases transmitted through milk and inhibit common bacterial fermentations, with the smallest possible effect on the constitution of the milk itself.

The bactericidal effect of heat applied to milk varies with the species of bacteria, the temperature applied and the duration of its retention.

Omitting all reference to details of bacteriology, fully dealt with by Professors BESSAU and PETTERSSON, and neglecting the two common methods — used in the home — of heating milk (boiling by direct exposure to flame and by indirect exposure by steaming) consideration may be restricted here to the two principal industrial systems of treating milk by heat, namely sterilization and pasteurization.

For the *sterilization of milk* various processes are used, including exposure to very high temperatures for short periods (*e. g.*, 110° C. during fifteen minutes) at one end of the scale, and exposure to 100° C. for long periods (30 minutes and more) at the other.

But the changes in the constitution of the milk induced by these processes may easily be harmful to the infant. Amongst these are the changes undergone by the casein (slower coagulation by rennin), the partial insolubility of the albumin, formation of albumoses and peptones, the conversion into caramel of the lactose, the changes in the fats (which rise more slowly to the surface), partial precipitation of citric acid (which according to some authorities is favourable to the development of Barlow's disease), partial destruction of vitamins (whence avitaminosis and, more frequently, hypovitaminosis), destruction of the enzymes of milk, etc.

Some of the changes set in with a temperature as low as 70° C. if the duration of exposure is very long. They are less pronounced if the duration of exposure is short, if it occurs not in contact with air, and if it is followed immediately by rapid cooling — this applying more particularly to the vitamins which

are not completely destroyed by heat (excluding, frequently, the antiscorbutic vitamin).

In order to reduce the detrimental action of prolonged exposure to high temperatures, in the industry sterilization is carried out by TYNDALL's method consisting in exposing the milk either to a temperature of  $100^{\circ}\text{C}$ . for a few minutes each day during three consecutive days (the spores live through the first heating only) or to a temperature of  $70^{\circ}\text{C}$ . for 30 minutes each day on five consecutive days.

Between the two extremes: raw milk (with the bacterial dangers) and sterilized milk (with the deleterious changes in the constitution), a mean way has been struck with *pasteurization*. Briefly, pasteurization consists in the application of moderate heat (far below the boiling point of water), sufficient, however, to destroy all the pathogenic germs (cleansing of the milk) and almost all the common germs (to reduce the process of acidification without destroying this protection against multiplication of the dangerous proteolytic sporogenous germs), but insufficient for serious detrimental effect on the physical properties and the biological and chemical constitution of the milk.

At the present stage of knowledge, it is impossible to say which of the many methods of pasteurization (differing by degree of heat and duration of heating) is the best. There are two methods in principal use:

a) *Low temperature*: exposure to between  $63^{\circ}\text{C}$ . and  $65^{\circ}\text{C}$ . for 30 minutes;

b) *High temperature*: exposure to temperatures from  $70^{\circ}\text{C}$ . to  $90^{\circ}\text{C}$ . for a few minutes in discontinuous or continuous method apparatus, or in bottles previously sealed.

Although experience has now been collected over forty years' practice, pasteurization is still a subject of debate.

Against pasteurization it is alleged that it fails to attain the ends which I have already explained, and, above all, that it does not adequately cleanse the milk of the bacterial flora initially present therein, or prevent subsequent growth, that it does not prevent further contamination during and after heating through the agency of the producer or retailer.

The sources of these defects lie in irregular heating in the successive periods and uneven distribution of heat in the mass of the milk heated at one time (a not infrequent occurrence with badly designed or defective apparatus, or with carelessness on the part of the attendants), manipulation in the open air, imperfect cleaning and disinfection of vessels, etc.

The other objection raised against pasteurisation: that it induces the development of avitaminic syndromes, has been exaggerated. Vitamins A and B withstand heat excellently, so that vitamin C — since it is more susceptible to heat — is the only one entering into consideration in practice, and, adding to my own experience which extends over more than thirty years, the evidence of recent statistics, I may safely say that cases of scurvy from pasteurized milk are extremely rare, so that they cannot be regarded as detracting from the value of pasteurization.

If it be remembered that in most countries milk hygiene is still in a very elementary stage and that for improvement a long time and much effort must be reckoned, pasteurization, in spite of its defects, must be considered as a necessity from which no escape can be seen so long as the dangers to which milk is subject from the instant of milking to that of consumption continue to exist.

But if pasteurized milk, as supplied industrially in cities, is to be used for consumption in the liquid state by infants in all safety, several conditions must be fulfilled:

1. the milk must be pasteurized as soon as possible after milking (milking being followed immediately by filtration and refrigeration);

2. immediately after pasteurization it must be cooled to a very low temperature, collected and distributed in bottles (with proper safeguards as to sealing);

3. it must be consumed within the day of milking. In summer, in hot climates, pasteurized milk fails to keep for any length of time and may be a cause of diarrhea even a few hours after pasteurization (if not kept at a low temperature), hence many paediatrists recommend that pasteurized milk, if intended for infants, in summer should be brought to boiling point in the homes;

4. it must be subjected to bacteriological examination daily.

At the present day a decisive progress has been made with *Stassano's method* which deserves special mention owing to the excellent results it yields and its increasing use.

Stassano's method is based on the following principles:

a) the duration of exposure to heat has a greater detrimental effect on milk than the degree of heat; hence the requirement that the duration of exposure to heat should be reduced to the lowest possible minimum;

b) the lethal effect of heat is increased if the microbes are made to adhere to the hot wall: hence the requirement that the layer of milk flowing through the apparatus should be as thin as possible; the layer should, indeed, be so thin as to allow maximum capillary attraction and unbroken contact of the germs against the whole of the hot metal wall;

c) the lethal effect of the heat is in inverse ratio to the calorific value of the metal: hence the requirement that metal with the lowest calorific value should be used;

d) constitutional changes, especially biological, are activated by contact with air.

The apparatus devised by Stassano is a highly scientific instrument consisting essentially of a system of tubes hermetically enclosed. The milk under the action of a pump developing pressure and suction, travels through a space one millimetre in thickness between two concentric tubes of nickel plated copper, which are of large diameter and several metres in length. The duration of travel is from 12 to 15 seconds, during which time the temperature of the thin layer of milk is raised to 75° C. (thermometer and recording thermometer) by the heat derived from water at 76° C. running through the large tubes, and transmitted through the thin metal walls to both sides of the layer of milk. This operation is followed by very rapid cooling and bottling, effected in accordance with standard practice. Contact with air is excluded during the whole of the process.

Experiments conducted in Denmark, France and Italy have shown that with Stassano's method the pathogenic bacterial flora (including *B. coli*) is positively and completely destroyed,



that the common bacteria of milk are almost all destroyed. Thus, milk treated by Stassano's method is really «cleansed».

It retains the smell and taste of raw milk; the enzymes, the bactericidal property, vitamins A, B and C are not destroyed; (the successful treatment of scorbutic children in Denmark by milk treated by Stassano's method is well-known); the chemical constitution remains almost intact ( $\text{CO}_2$  almost totally), also coagulation by rennin and separation of cream.

The question as to whether milk treated by Stassano's process can be given to infants without previous boiling has been shown to be capable of being answered in the affirmative, especially in cold countries and in hot countries in winter.

It is obviously essential that a bacteriological examination should be carried out every day, that the milk should be collected and delivered directly in sealed bottles, kept at low temperature until the instant of consumption, and consumed within the day of milking.

Stassano's method constitutes a definite advance in the treatment of milk as an article of diet with a view to protection against diseases due to milk. It is much used in the great dairy farming countries, and in Italy it is gradually taking the place of ordinary pasteurization.

The problem of milk supply is particularly urgent in towns, the defects increasing with the number of producers scattered in small localities, and the number of retailers, proper supervision by Public Authority being rendered difficult, not to say impossible, under such circumstances.

Whence we may conclude the necessity of «central milk depots».

«Central Milk Depots», according to Italian law, are special depots (which local authorities or private concerns are authorized to establish either by themselves or conjointly with others) for the purpose of collecting the milk intended for consumption in the raw state in the district served by the depot so that it may there undergo all the necessary tests and any treatment by heat that may be deemed suitable to ensure that only unadulterated and wholesome milk is supplied.

«Central milk depots» are considered so important in the eyes of Italian law that in the districts where such depots exist the sale of milk otherwise than through the depot is forbidden, certain special cases mentioned in the Act being excepted. Moreover the collection, treatment and sale of milk at the central depot is regulated by detailed instructions laid down in the Act.

The «central milk depots» which are making their appearance in great numbers in the towns of Italy, exercise an educative function with regard to the consumer from the point of view of hygiene, also an economic influence (guarantee of the standard of the milk, regular trade for retailers) and they stimulate dairy farmers to improve their milk production by bringing the proof that improvement spells increased reward.

And now to conclude. The problem of the prophylaxis of diseases due to milk, with which I have rapidly dealt within the brief limits allowed me, has many aspects, but by far the most important aspect is that which is now a burning subject of discussion between upholders of milk «suitable for consumption in the raw state», and the upholders of milk bacterially cleansed by treatment by heat; *i. e.* the importance of not robbing the milk of its «vitality» while setting up preventive safeguards against bacterial contamination («clean milk») as the paramount factor on one side, and on the other side the *sine qua non* of protecting the consumer from the microbe danger, even although this involves detriment to its biological constitution («cleansed milk»).

Looking at the question from the practical point of view, in the form in which it is being discussed at present in Italy with the object of ensuring a pure, clean and wholesome milk supply for the population in general and children in particular, the way of the production of milk «suitable for consumption in the raw state» is strewn with enormous obstacles: difficulty of supplying milk of perfect sanitary standard and with official guarantee, moderately important advantage for the growth and health of children of most of the «live» factors of milk, economic difficulty of high production costs.

With the present development of the milk industry, almost

the whole of our populations must be content with ordinary milk, produced without any safeguards as regards purity and cleanliness, and, under these circumstances, by far the most important danger is the microbe danger (whether in the general sense of contamination of the milk or in that of specific diseases) so that measures for cleansing milk by treatment by heat are an absolute necessity.

Selection of the heat treatment system to be used must not be left to the discretion of the producer: Science and the Public Health Authority are the rightful guides. Under present conditions, absolute sterilization being excluded, preference must be given to accurately working apparatus which will positively ensure complete destruction of the pathogenic germs in the milk, remove almost in its entirety the charge of common bacteria, whilst at the same time producing the least possible deterioration of the physical, chemical and biological constitution of the milk.

But, let it be pointed out, treatment by heat is only an intermediate operation in the complete treatment which milk should undergo between milking and consumption, no operation of which is of secondary importance or superfluous:

clean milking — immediate filtration and refrigeration;

cleansing by scientific treatment by heat — rapid cooling — immediate running off into bottles observing appropriate regulations;

consumption within day of milking;

daily bacteriological examination by Public Health Authority;

compulsory cleansing by treatment by heat for milk intended for consumption in the liquid state.

For success in obtaining application of these prophylactic measures in their entirety we must have:

Special legislation for the sanitary supervision of the milk supply for consumption in the liquid state, requiring compulsory examination of dairy farms and herds by veterinary inspectors, and supervision of the milk from the initial stages of production by medical health officers, and

Promote the technical education of dairy farmers and of all connected with milk production in general, instruct public opinion on all questions concerning the milk industry.

## **La Prophylaxie des maladies dues au lait.**

(Hygiène et réglementation.)

Par le professeur **P. LEREBoullet**, Paris.

Mes éminents corapporteurs viennent d'exposer toutes les causes qui peuvent rendre le lait nocif pour les enfants. Par ses composants normaux ou anormaux, par les pollutions secondaires dont il peut être l'objet au cours de sa récolte, de son transport ou de sa distribution, le lait joue, chez l'enfant en croissance, un rôle pathogène important qui vient d'être mis pleinement en lumière. Pour ne pas aboutir à des redites inutiles, je ne referai pas cet exposé, renvoyant, pour l'opinion des auteurs français sur ce point, au remarquable rapport fait sur cette question par mon collègue Ed. LESNÉ et Mlle DREYFUS-SÉE au II<sup>ème</sup> Congrès international de Pathologie Comparée en 1931. Je me bornerai donc à étudier dans ce rapport comment on peut espérer par une hygiène bien comprise du lait, par une réglementation légale ou des mesures municipales ou collectives diverses arriver à diminuer les risques de l'alimentation des enfants avec le lait de vache.<sup>1</sup> Si, en effet, «le meilleur lait pour l'enfant est le lait maternel qui est adapté, vivant et stérile, la surveillance de l'alimentation et de l'hygiène de la nourrice demeurant indispensables» (LESNÉ et Mlle DREYFUS-SÉE), il est évident que la réglementation de l'allaitement maternel reste en dehors de ce rapport, car elle ne peut que bien peu être codifiée par des lois ou des règlements; seule la question du lait de vache doit nous retenir ici, puisque c'est, de beaucoup, ses altérations de tout ordre qui sont responsables de ce qu'on appelle les maladies dues au lait.

<sup>1</sup> Je tiens à remercier ici M. NÉVOT, chef du laboratoire du lait aux services vétérinaires de la Seine MM. GOURNAY et DETROIS, chefs de laboratoire aux Enfants assistés, de l'assistance qu'ils m'ont prêté pour réunir les documents de ce rapport et en établir les idées directrices.

Il va de soi que les enfants, et surtout les nourrissons, devraient avoir un *lait propre et sain* et que, pour le leur faire obtenir, tous les efforts seraient justifiés. Or, on doit reconnaître qu'à l'heure actuelle, dans la plupart des pays, nous sommes très loin d'un tel résultat; la réglementation à cet égard reste trop souvent inexistante, insuffisante ou mal appliquée. Il faut donc avoir une *politique du lait*, répandre les idées à réaliser par une véritable *croisade du bon lait* et lutter ardemment pour que le lait soit moins souvent meurtrier à l'égard des jeunes enfants. Je ne puis mieux faire, en tête de ce rapport, pour fixer l'état du problème, que d'évoquer avec mon collègue et ami le Professeur CASTAIGNE, ce qu'est trop souvent encore la situation. »Si quelques sceptiques, dit-il, haussent les épaules en se disant: à quoi bon penser à tout cela, puisque nous ne pourrions jamais arriver à modifier l'état existant; je leur demanderai de visiter les étables de leur région et de voir dans quelles conditions est produit et récolté le lait. Quand ils auront vu, dans beaucoup d'écuries, l'aspect même des vaches et qu'ils en auront entendu beaucoup tousser, quand ils auront constaté le manque d'hygiène et de propreté qui les entoure, quand ils auront constaté qu'ici on leur donne comme alimentation des pulpes fermentées, là des drèches rendant le lait toujours désagréable au goût et souvent toxique, quand ils se seront rendu compte de la façon défectueuse dont est faite la traite et dont les bidons de lait sont remplis, je leur conseillerai d'aller se poster aux abords d'une grande ville et de regarder comment est convoyé et distribué, de porte en porte, le lait qui vient des environs. Et ils comprendront que, en été surtout, ce lait, lorsqu'il arrive dans les maisons où il est attendu, soit un aliment plus que douteux, très souvent toxique, quelles que soient les précautions prises par les familles, et parfois, cause directe de mort, surtout si l'ébullition n'en est pas suffisamment poussée.»

Que ce tableau soit fréquemment exact, nul n'en peut douter. Qu'il soit vite modifiable, il serait naïf de le croire, car si le lait propre et sain est nécessaire à l'enfant, on ne peut séparer l'étude d'un tel lait de celle de la production laitière en général qui soulève toute une série de problèmes d'ordre économique. C'est

ainsi qu'il faut d'emblée mettre en relief qu'un lait sain à bon marché est une utopie. Trop souvent le souci de ménager les intérêts du producteur, celui de ne pas porter atteinte à l'industrie laitière en augmentant le prix de revient du lait ont retardé l'adoption des mesures permettant d'améliorer le lait distribué dans les grandes villes. Si une amélioration relative résulte de la création de grandes firmes laitières soucieuses de livrer leur lait dans de meilleures conditions qu'autrefois, si la généralisation de l'usage de laits industriels, stérilisés ou pasteurisés, a diminué la fréquence et l'importance du mauvais lait, il est certain que, dans nombre de pays, en France notamment, un très gros effort reste à faire. Aussi n'est-il pas inutile d'étudier dans un congrès comme celui-ci quelles sont les mesures qui peuvent permettre d'assurer aux enfants un lait sinon impeccable, tout au moins comportant le minimum d'inconvénients. La Société française de Pédiatrie s'en est d'ailleurs préoccupé à diverses reprises et dans sa séance du 7 juillet 1931 a adopté, à l'instigation de mon collègue J. HUBER, un vœu qui pose la question sur le terrain qui sera celui de ce rapport. Elle a estimé «qu'il est de toute nécessité de permettre aux enfants, et particulièrement aux nourrissons sains ou malades, de consommer du lait de vache offrant toutes garanties de qualité et de pureté. Il est donc souhaitable qu'en France — comme du reste dans nombre de nations à l'étranger — les malades et les enfants trouvent, avec toutes les garanties requises, un lait répondant à ces conditions de pureté, tant à la production que lors des manipulations subies par ce lait. Il est désirable qu'un tel lait soit décelable par une étiquette mentionnant clairement les garanties prescrites.» Dans quelle mesure un tel vœu est-il réalisable et a-t-il été déjà réalisé dans d'autres pays? Quelles sont les conditions d'une réglementation efficace? Comment peut-on espérer arriver à des résultats pratiques et quels sont les principes que doivent actuellement défendre les pédiatres? Tels sont les points que je voudrais rapidement aborder.

I. Avant d'aborder l'étude des réglementations proposées dans divers pays, il n'est pas inutile de rappeler quelles peuvent

être les bases d'une réglementation et de montrer combien elles sont multiples et complexes. Si on veut assurer aux enfants un lait propre et sain, deux méthodes peuvent être employées qu'on peut, avec le Professeur PORCHER, appeler le méthode préventive et la méthode curative. «La méthode préventive, dit excellemment M. P. JOANNON, est facile à concevoir, mais difficile à strictement réaliser. Elle commence par le commencement et cherche à préserver aussi précocement que possible la production et la manipulation du lait des fautes et négligences dont résulte sa contamination originelle ou secondaire. Elle consiste à empêcher ou minimiser l'infection du lait, grâce à une surveillance rigoureuse qui, de l'étable à la vente, porte sur bêtes, choses et gens; à contrarier par une basse température le développement des germes vivants présents dans le lait et, si cette précaution est justifiée, à traiter celui-ci par la chaleur pour tuer les germes pathogènes qui, par accidents, pourraient s'y trouver.» Cette méthode est théoriquement la meilleure et, mise à exécution, elle est susceptible de donner des résultats remarquables. L'enquête de la Commission d'hygiène de la Société des Nations sur la mortalité infantile a montré les bénéfices que, dans certains pays privilégiés, les jeunes enfants en retirent: aussi a-t-elle conduit à «recommander que le bétail soit sain, les étables proprement tenues, la surveillance vétérinaire effective, la traite aussi soignée que possible, la réfrigération immédiate du lait réalisée, la mise en bouteille aussi précoce que possible, le transport et la conservation assurée dans des conditions convenables (basse température), la vente exigée dans les 24 heures, enfin le contrôle bactériologique et chimique du lait mis en vente convenablement organisé». Enumérer ces conditions, c'est montrer la difficulté de leur réalisation effective dans l'état actuel du commerce du lait dans la plupart des pays. Force est donc trop souvent de se rabattre sur la méthode curative ou palliative «qui s'efforce de rendre inoffensifs des laits qui, récoltés, manipulés et transportés sans soins, ou sans soins suffisants, sont plus ou moins largement souillés. Au lieu d'un lait initialement sain et conservé tel, elle permet un lait assaini.» Cette méthode qui, comme je vais le montrer, a prévalu jusqu'à présent en France, est basée sur la



stérilisation ou la pasteurisation du lait avant son absorption ou même sa livraison au consommateur. Qu'elle ait rendu d'immenses services, qu'elle doive en rendre encore, que l'usage du lait stérilisé ait été pour une bonne part l'un des facteurs de la diminution de la mortalité infantile comme l'a bien mis en relief le Professeur MARFAN, c'est un fait indéniable. Mais, que cette méthode palliative soit suffisante, qu'il faille s'y limiter, évidemment non. »Ni la pasteurisation, ni la stérilisation, écrit M. MARFAN; ne dispensent d'une traite propre, car moins le lait est souillé à la sortie de la mamelle, plus sa conservation est facile après chauffage et stérilisation relative, et meilleure est sa qualité.» Sous une autre forme, on peut, avec M. JOANNON, affirmer que la condition du succès, en ce qui concerne la mortalité infantile, c'est «le développement et finalement la généralisation effective et efficace des mesures préventives qui s'opposent aux contaminations et pullulations microbiennes au cours de la production, de la conservation et de la distribution du lait destiné aux nourrissons». Si le problème est d'une grande complexité, s'il ne peut être réalisé que par paliers successifs, ce n'est pas une raison pour ne pas essayer de le résoudre, et certains exemples montrent qu'avec de la méthode et de la ténacité on peut arriver à des résultats importants.

Ce que nous venons de dire suffit à mettre en relief la nécessité, pour une réglementation efficace, de tenir compte à la fois de la *production* du lait, de son *ramassage*, de sa *concentration* dans les dépôts laitiers et de sa *conservation*, de sa *distribution*, de réaliser non seulement à ces divers points de vue des améliorations techniques suivies, mais surtout d'assurer le *contrôle* effectif et, si possible, officiel des mesures ainsi envisagées. Comme nous allons le montrer, presque tout est à faire, dans ce sens, dans certains pays, et, si d'autres sont, à cet égard, plus privilégiés, il s'en faut que les réglementations y soient actuellement tout à fait au point. Au surplus la production du lait et sa consommation atteignent, envisagées globalement, une telle importance — se chiffrant, dans les grandes capitales, par millions de litres chaque jour — qu'il est bien difficile d'une part de déclarer impropre à la consommation générale tous les laits provenant de vaches dont



le lait n'est pas impeccable, d'autre part, d'assurer un contrôle effectif et efficace de telles quantités de lait. Aussi bien y a-t-il lieu, nous le verrons, de limiter partiellement la question et d'envisager la réalisation pour les nourrissons, les jeunes enfants et les malades, d'un *«lait de choix»*, sans doute plus cher, mais garanti par les mesures de contrôle dont je viens de parler. Ce lait existe déjà dans divers pays. Dans quelle mesure leur exemple peut-il et doit-il être suivi? C'est ce que je m'efforcerai de montrer dans la suite de ce rapport.

II. Je ne puis songer à décrire ici les *mesures d'hygiène* et la *réglementation propres à chaque pays*. Du moins dois-je citer quelques exemples dont certains permettent de préciser la voie à suivre.

On sait que, depuis le Congrès International de la répression des fraudes en 1909, la définition officielle du lait destiné à l'alimentation est la suivante: «le lait est le produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière *bien portante*, bien nourrie et non surmenée. Il doit être *recueilli proprement* et ne pas contenir de colostrum».

A. Comment *en France* s'est-on efforcé d'assurer que le lait livré à la consommation soit bien celui de vaches bien portantes et ait été recueilli proprement? Bien imparfaitement si on en juge par les documents officiels. C'est le décret du 25 mars 1924 qui règle encore les conditions exigibles et voici quels sont ses articles essentiels:

Art. premier. La dénomination «lait», sans indication de l'espèce animale de provenance, est réservée au lait de vache . . .

Art. 2. Ne peut être considéré comme lait propre à la consommation humaine:

1°) le lait provenant d'animaux atteints de maladies dont la nomenclature sera donnée par arrêté du ministre de l'Agriculture pris sur avis du comité consultatif des épizooties;

2°) le lait coloré, malpropre ou malodorant;

3°) le lait provenant d'une traite opérée moins de sept jours après le part et, d'une manière générale, le lait contenant du colostrum;

4°) le lait provenant d'animaux mal nourris et manifestement surmenés.

Suivent d'autres articles sur les fraudes et falsifications du lait sur lesquels je crois inutile d'insister.

Le comité des épizooties a proposé de considérer les maladies suivantes comme rendant le lait impropre à la consommation:

a) la tuberculose, la mélitococcie, la fièvre charbonneuse, le charbon symptomatique et les gangrènes gazeuses, la peste bovine, la péripneumonie, la rage, la vaccine, la fièvre aphteuse;

b) les maladies dénoncées par des symptômes graves, tels que la fièvre, le très mauvais état général ou la cachexie, le trouble manifeste de la sécrétion lactée;

c) les mammites, les métrites, les entérites, les intoxications, la maladie des drèches et la maladie des pulpes, les abcès ou la furonculose de la mamelle ou des trayons.

Or, il est facile de voir que l'interdiction absolue de tous les laits ainsi spécifiés porterait une atteinte grave au commerce laitier, étant donné la fréquence des vaches tuberculeuses ou atteintes de fièvre aphteuse dont le lait peut entrer dans la consommation. Aussi bien a-t-on cherché à fixer par un arrêté et la liste des maladies rendant le lait impropre à la consommation d'une manière absolue et celle des maladies comme «la tuberculose, la vaccine, la fièvre aphteuse, la métrite, l'entérite, dans lesquelles le lait, s'il est d'apparence normale, peut être livré à la consommation après pasteurisation ou stérilisation». Encore serait-il nécessaire, comme l'a demandé la *Société de Pédiatrie* que «ce lait ne soit pas employé pour l'alimentation des enfants et des nourrissons sains ou malades», que, par suite, «le lait provenant de vaches absolument saines et manipulé dans des conditions parfaites soit facile à distinguer du lait pasteurisé provenant de vaches atteintes des affections ci-dessus mentionnées ou de toute autre maladie qui rentrerait dans la même catégorie». Mais ces vœux n'ont pas été suivis d'effet et, jusqu'à présent, ni la liste générale des maladies rendant le lait impropre à la consommation, ni la liste de celles justifiant sa livraison, mais seulement après pasteurisation et stérilisation, ni la réglementation

interdisant son usage pour l'alimentation des enfants et des nourrissons n'ont été publiées, en raison des difficultés de tout ordre que devaient susciter leur promulgation et le contrôle de leur exécution.

Cette question du *contrôle* domine en effet toute l'histoire de la réglementation en France. En 1927, le ministre de l'Agriculture, M. QUEUILLE, a pourtant posé très nettement la question et précisé que, pour obtenir un lait propre et sain dont la production aurait une répercussion certaine sur la mortalité infantile, il fallait ou créer un *contrôle facultatif* que les propriétaires intéressés pourraient eux-mêmes réclamer, ou imposer aux producteurs une *surveillance obligatoire* et partout identique. Pour lui, dans l'état actuel des textes, le contrôle facultatif était l'étape nécessaire. Il adressa alors aux préfets une circulaire leur indiquant un modèle d'arrêté fixant les conditions de ce contrôle et spécifiant que les frais supplémentaires incombant aux producteurs du fait de ce contrôle librement accepté justifierait un accroissement du prix de vente qui ne devrait pas être exagéré, tout en étant suffisant pour ne pas les décourager de leurs efforts. Les règles étaient posées. Certains préfets prirent des arrêtés dans ce sens et le 15 mai 1930 le préfet de police de la Seine, M. CHIAPPE, signa une ordonnance dont le titre I concerne les mesures d'hygiène applicables au transport du lait, aux locaux de vente et aux manipulations, et dont le titre II est relatif au contrôle facultatif de la production laitière dans le département de la Seine.

Or ces efforts sont restés sans résultats car, pratiquement, dans toute la France, l'idée du contrôle facultatif ne recueillit guère plus de 8 à 10 adeptes et on peut affirmer qu'il n'y eut que quelques milliers de litres de lait contrôlés pour l'ensemble du pays. Il n'y eut notamment dans la Seine personne pour demander le contrôle facultatif. Il a fallu attendre ces trois dernières années pour qu'une société se constitue dans des conditions lui permettant de se soumettre à l'application des règlements concernant le contrôle officiel facultatif. Cette Société officiellement contrôlée (d'où le nom de Lait Ofco) assure la livraison d'un lait étroitement surveillé à la production, où le contrôle s'exerce tant

sur les bêtes laitières que sur le personnel, recueilli dans de bonnes conditions, immédiatement refroidi, ramassé rapidement, vérifié à l'arrivée à l'usine au point de vue de sa propreté, de sa pureté bactériologique, de sa composition chimique, tamisé, réchauffé, pasteurisé, mis en flacons stérilisés et livré à la consommation le jour même où il a été traité. Je n'insiste pas sur tous les détails de cette organisation dans laquelle le contrôle est certainement efficace et dont la réglementation est parfaitement logique. Elle ne met actuellement en circulation journalière que quelques milliers de litres de lait destinés à la consommation parisienne. Cet effort ne compte donc jusqu'à présent, si significatif et méritoire qu'il soit, qu'à titre d'exemple. On doit souhaiter son extension.

En dehors du contrôle officiel, il y a en France une série d'organisations laitières qui s'efforcent, par leurs propres moyens et sous un contrôle organisé par elles, de produire un bon lait et surtout de ne livrer à la consommation destinée aux enfants que des laits inoffensifs, au moins relativement aux laits courants (lait stérilisé, lait condensé, lait sec, etc.). Si utiles que soient ces laits pour l'alimentation des enfants, ils ne représentent que des moyens palliatifs et l'exemple de quelques autres pays montre qu'on peut et doit espérer faire mieux. C'est à quoi d'ailleurs tendent en France les efforts des hygiénistes du lait (PORCHER, PANISSET, NÉVOT, RENNES, etc.).

B. Aux *États-Unis*, de longue date, une réglementation a été instituée et, si l'organisation et ses résultats n'ont pas toujours répondu à l'attente, on doit reconnaître avec le Docteur S. G. WILSON (de Londres) que «les efforts inlassables de ce pays pour fournir à ses grandes villes un lait sain peuvent être donnés en exemple au monde». Ils datent de loin puisque, dès 1859, la ville de Boston, soucieuse d'avoir un lait sain, nommait un inspecteur du lait, et, dès 1864, interdisait la vente de lait provenant de vaches malades. C'est en 1890 que le Docteur COIT décida la Société de Médecine de l'État de New-Jersey à constituer une commission chargée d'étudier la relation entre le lait et la morbidité et à provoquer une législation laitière plus efficace. En 1893, une «*Commission médicale du lait*» fut créée; quelques mois plus

tard un producteur de lait signait avec elle un contrat par lequel il s'engageait à produire du lait sous le contrôle de la commission; pour désigner ce lait, le Dr COIT lança le mot *certified* (garanti) qui fut breveté. Dans les années qui suivirent, douze autres commissions furent instituées dans l'ensemble du pays et en 1907, fut constituée l'*Association américaine des commissions médicales du lait*. Le lait garanti prit dès lors un rapide essor et bien qu'il ne représente qu'une portion réduite, inférieure à un centième, de la quantité totale de lait consommé dans les grandes villes, ce lait a fourni et continue de fournir un élément de comparaison permettant de juger la valeur de tous les autres laits. Il a été l'occasion de l'effort poursuivi par les Etats et municipalités pour améliorer leur production laitière et adopter des règlements instituant le contrôle du lait par le moyen d'inspections et d'analyses chimiques et bactériologiques. Ces mesures furent groupées en une ordonnance et le principe de la classification des laits selon la qualité fut ainsi établi, classification d'ailleurs variable d'une ville à l'autre. Aussi en 1923 le service d'hygiène du Gouvernement Fédéral a adopté une «Ordonnance et Code du lait standard» (ce dernier mot a été depuis supprimé) dont l'objet est d'uniformiser ces systèmes de classement du lait. Près de 500 villes ont adopté cette ordonnance avec d'heureux résultats, mais elle se heurte encore dans d'autres à bien des oppositions. De plus les fermiers et les autorités agricoles s'efforcent d'obtenir que le lait soit classé en fonction de sa valeur nutritive plutôt que sur la base des normes actuelles, qui sont d'ordre purement sanitaire; c'est un important problème de combiner les deux points de vue. Il n'en est pas moins vrai que la production d'un lait garanti a entraîné l'organisation d'un contrôle assurant la surveillance de l'hygiène de la laiterie en ce qui concerne la production et la distribution du lait, le contrôle vétérinaire du bétail, le contrôle médical du personnel, l'analyse chimique et l'analyse bactériologique du lait. Les conditions de production et de distribution du lait garanti sont d'ailleurs fixées de manière extrêmement précise. Ce lait garanti doit contenir en moyenne 4 pour 100 de graisses et au minimum 3,5 %; il ne doit pas contenir plus de 10,000 bactéries au centimètre cube, le calcul étant fait selon des règles strictement

formulées; il doit être examiné à intervalles fréquents pour y déterminer la présence du streptocoque épidémique et du colibacille. Il existait à la fin de 1931 environ 180 fermes produisant aux États-Unis du lait garanti et placées sous le contrôle d'environ 80 commissions médicales du lait.

L'effort ainsi poursuivi est considérable et il est certain que l'institution du lait garanti a constitué un grand progrès. Il est certain aussi que la généralisation même de l'organisation ainsi créée a permis de mettre en lumière certaines déficiences. Le grand nombre des contrôleurs nécessaires fait qu'ils n'ont pas tous la compétence et l'assiduité désirables; de ce fait, dans quelques régions, le contrôle s'est tellement relâché que le Bureau du lait de certains états a dû surveiller l'activité des commissions médicales et les inciter à s'acquitter plus consciencieusement de leur tâche. Une autre critique a été faite (et nous y reviendrons) à la distribution du lait garanti sous forme de lait cru: certains cas de maladies d'origine lactée ont pu être attribuées avec certitude au lait garanti et nombre de personnes préféreraient un lait garanti pasteurisé, qui serait alors non seulement d'excellente qualité, mais incapable de propager des maladies. En fait, le lait garanti étant le plus souvent bouilli avant d'être donné aux enfants, l'interdiction de pasteuriser, en vigueur dans la plupart des villes américaines, n'a pas grand inconvénient, mais n'a pas non plus grande raison d'être. Une dernière objection porte sur la classification des laits basée sur leur teneur microbienne, classification délicate et dont maintes fois les difficultés ont été mises en lumière. Le règlement prévoit en effet, outre le lait certifié, trois qualités de lait frais (A, B et C) et trois de lait pasteurisé. Cette classification, qui repose en grande partie sur l'examen bactériologique, ne peut être en détail exposée ici et je ne puis que renvoyer pour son étude à l'intéressant travail publié en 1929 par ROBERT BREED sur les taux bactériens dans le contrôle sanitaire du lait, et aussi à l'excellent article du Dr G. I. WILSON qui, détaillant ce qu'est le système dit de permis ou système local et le système de déclassement ou système fédéral, met bien en relief et la variété des méthodes adoptées et leurs inconvénients. «Le plus grand danger de la numération des germes, dit-il, est qu'elle conduit à des

résultats qui, simplement parce qu'ils sont exprimés quantitativement, donnent une impression fictive d'exactitude et engendrent une confiance dans leur valeur tout à fait injustifiée. Les erreurs entraînées sont si considérables qu'un grand nombre de chercheurs très avertis ont avoué qu'ils se défiaient des numérations de germes au point de se demander s'il valait la peine de les effectuer. Le Dr WILSON se demande s'il ne serait pas préférable de les remplacer par des méthodes plus simples et moins onéreuses, pouvant renseigner d'une manière tout aussi satisfaisante sur la qualité du lait.

Quelle que soit la valeur des diverses critiques que soulève l'organisation du contrôle du lait en Amérique on doit reconnaître qu'elle a réalisé de très grandes améliorations dans l'organisation de la production du lait (production considérable puisque le revenu brut qu'en tirent les fermiers est de 2,4 milliards de dollars par an) dans l'hygiène des étables et de la traite, dans le traitement du lait, dans sa distribution; les fermes spécialisées dans la production du lait certifié (ou garanti) constituent des fermes modèles qui ont servi et serviront encore les progrès dans le domaine de la laiterie, comme l'a montré le Professeur R. BURRI, au cours d'un récent voyage d'études entrepris sous les auspices de la Société des Nations. Il suffit au surplus de réfléchir à ce qu'est la consommation du lait à New-York (plus de trois millions de litres par jour, venant de 70,000 fermes et de plus d'un million de vaches) pour comprendre combien il serait difficile de réaliser une organisation échappant à toute critique.

C. La réglementation du *Canada*, et notamment de Montréal qui remonte à 1925 et 1926 est très semblable à la réglementation américaine. Très précise, elle envisage la production d'un *lait spécial* ne contenant pas plus de 50,000 bactéries par centimètre cube en été, 25,000 en hiver, n'ayant été ni pasteurisé, ni stérilisé, refroidi dans les 30 minutes après la traite, provenant d'une ferme répondant à une série d'exigences de contrôle; mais ce lait spécial ne représente que 0,5 pour 100 de l'approvisionnement total et le reste est pasteurisé (il représente 290,000 à 300,000 litres de lait par jour pour Montréal). L'inspection et la surveillance des fermes, la surveillance des stations de pasteurisation, l'analyse



chimique et bactériologique des échantillons prélevés, sont organisées.

D. En *Allemagne*, de nombreux efforts de réglementation ont été faits; ils ont abouti à une loi du 31 juillet 1930 qui n'entrera en vigueur que lors de la publication des règlements en cours de préparation dans les divers pays du Reich. Cette loi s'applique au lait de vache et aux produits dérivés dans la mesure où ils sont destinés à la consommation humaine. Elle comporte 57 articles que je ne puis penser à reproduire. Mais elle précise très nettement que le lait des vaches dont l'état de santé peut avoir sur la nature du lait une influence nocive ne doit pas être mis tel quel dans le commerce, que notamment l'interdiction doit être absolue pour le lait des vaches atteintes de tuberculose pulmonaire avancée ou présentant des lésions tuberculeuses intéressant les mamelles, l'utérus, les intestins; que les laits des vaches atteintes de fièvre aphteuse, provenant de troupeaux où sévit cette affection, des vaches à tuberculose autre que celles visées plus haut ne peuvent être mis dans le commerce que si tout danger au point de vue sanitaire a été écarté soit par un chauffage suffisant, soit par un procédé équivalent. La surveillance du lait, du producteur au consommateur, est envisagée en détail ainsi que la surveillance du personnel. Surtout la deuxième section de la loi traite en détail du *lait contrôlé* (Marken-Milch) et des conditions auxquelles il doit répondre. Un article spécial édicte des mesures tendant à l'organisation systématique de l'industrie du lait, à la fixation des prix de vente par des commissions spéciales, le Reich conservant le droit d'apposer en premier lieu et en évidence sa propre marque s'il le juge utile. La loi, n'étant pas encore promulguée, peut être susceptible de modifications. Elle suppose un contrôle très régulier, dont les détails ne sont pas tous fixés dans les textes actuels, et elle aboutit à la production, à côté du lait courant, d'un *lait de marque, spécialement contrôlé, qu'il soit cru ou pasteurisé*.

E. En *Italie*, une loi a été promulguée le 9 mai 1929 sur laquelle mon collègue ALLARIA peut donner mieux que moi des détails et qui organise de manière très précise la réglementation du lait courant destiné à l'alimentation. Conditions du logement



des animaux et des locaux annexes, qualités des animaux laitiers, alimentation de ceux-ci, surveillance du personnel attaché aux animaux laitiers, aux vacheries, aux laiteries, qualités requises du lait, traite, filtrage, réfrigération, récolte, transport, tout est, dans cette loi minutieusement envisagé. L'organisation des laiteries, les conditions de vente et de livraison du lait font l'objet d'un titre spécial auquel font suite une série de prescriptions sur le contrôle laitier et l'organisation communale de la surveillance et de la distribution du lait.

La production d'un lait pouvant se consommer cru est envisagée en détail et les conditions de contrôle pour la production et la distribution d'un pareil lait sont fixées avec précision, les bouteilles de livraison devant porter une série d'indications d'origine, de date, etc.

Cette loi comporte d'assez courts délais d'application, réserve faite de certains articles et représente un des plus importants efforts de réglementation qui aient été faits jusqu'ici.

F. Les quelques exemples que je viens de citer suffisant à donner un aperçu des réglementations existantes. Celle qui existe en *Angleterre* se rapproche par bien des côtés de celle des États-Unis et aboutit à la production de divers laits, dont un lait certifié. Ce n'est pas à Londres que j'ai à la décrire. De même, en *Hollande*, au *Danemark*, en *Suisse* existent diverses réglementations permettant d'exercer un sérieux contrôle sur la production du lait. Je ne puis entrer dans leurs détails, tout en rappelant qu'en Hollande le contrôle est en partie réalisé par d'importantes institutions autonomes, subventionnées par l'État, groupant des sociétés laitières, des paysans, des commerçants laitiers détaillants, et organisant elles-mêmes la surveillance de la production et de la distribution du lait.

III. Les réglementations que je viens de rappeler permettent de discuter dans quel sens doit s'orienter la politique du lait destiné aux enfants.

A. Il me semble hors de doute qu'on peut et doit arriver à la production d'un *lait garanti*. Ce qui a été fait dans divers pays peut être fait ailleurs. Mais, que doit être ce lait? J'ai

montré que le lait certifié, qu'il s'agisse des États-Unis, du Canada ou de l'Italie est un *lait cru*. Est-ce pour les enfants la solution idéale? Les discussions qui se sont élevées à ce sujet durent encore. Que le lait cru représente en principe une forme de lait supérieur au lait cuit dans l'alimentation des nourrissons par ce qu'aliment vivant et non aliment mort, parce que gardant intégralement ses ferments solubles et ses vitamines, on l'a soutenu avec quelque apparence de raison et des faits déjà anciens comme ceux de Monrad (de Copenhague) et de Raimondi ont paru le démontrer. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'il ne suffit pas de donner du lait cru à l'enfant pour faire disparaître les inconvénients de l'alimentation avec un lait de vache. Comme y insiste justement M. MARFAN, le lait est «spécifique» pour chaque espèce, le lait de vache est destiné au veau et le petit de l'homme n'a pas la constitution digestive apte à le recevoir tel quel; même hygiéniquement recueilli, il ne convient pas dans la majorité des cas, aux nourrissons. M. NÉVOT est justement revenu récemment sur ce point que l'expérimentation sur diverses espèces animales confirme. L'avantage de le consommer cru ne peut donc être que limité. Et les inconvénients, qui sont ses dangers microbiens, ne sont pas niables. En employant une méthode longue mais précise, M. NÉVOT a recherché la présence du colibacille dans des laits crus de provenance particulièrement surveillée. Sur 44 échantillons, il a trouvé, par l'analyse bactériologique d'un centimètre cube de lait, une proportion de 43,18 % contenant du coli, alors que dix échantillons de ces mêmes laits, pasteurisés à 65° pendant 30 minutes et mis aseptiquement en flacons stériles, ne contenaient pas de bacille de colon. Des recherches analogues, faites par des méthodes différentes, ont donné des résultats concordants. Si on trouve des colibacilles dans les laits crus, particulièrement soignés, comment garantir dans de tels laits l'absence constante de bacille tuberculeux, de streptocoque, voire même de micrococcus melitensis ou de bacillus abortus? Au surplus, des faits ont été rapportés aux États-Unis qui établissent la possibilité de maladies d'origine lactée attribuées avec certitude au lait garanti (ARMSTRONG et PARRAN). Récemment M. WASHBURN a groupé dans un article convaincant une série de preuves

du rôle du lait cru dans la transmission des maladies. Il suffit d'ailleurs de réfléchir aux difficultés du contrôle rigoureux et constant du lait dans une grande ville pour comprendre ce que peut être le danger de contaminations de cet ordre par le lait cru livré à la consommation.

D'ailleurs le lait cuit par pasteurisation ou stérilisation est-il donc si inférieur au point de vue de sa digestibilité et de son rôle dans la croissance du nourrisson? Ici encore, des recherches récentes n'établissent nullement la supériorité du lait cru. Comme l'ont remarqué MM. NOBÉCOURT et VESLOT, l'ébullition et la stérilisation de courte durée modifient peu la composition chimique du lait et leur action sur la digestibilité de la caséine est plutôt favorable. Si la chaleur agit sur les composés organiques et minéraux du phosphore et du calcium, les conséquences physiologiques de cette action sont encore à l'étude; il ne faut pas les exagérer.

L'influence du chauffage sur les enzymes et sur les vitamines a été plus particulièrement invoquée. Si les ferments solubles (enzymes et enzymoïdes), thermolabiles sans exception, sont facilement détruits par une température à 65°, rien ne prouve que ces ferments solubles puissent être utilisés par le nourrisson humain. C'est l'opinion de M. MARFAN, adoptée par MM. NOBÉCOURT et VESLOT; pour eux, leur destruction par la chaleur n'a pas de conséquences bien importantes. Quant aux vitamines du lait, divers expérimentateurs, notamment MM. LESNÉ et VAGLIANO en France, ont montré que les trois principales vitamines (facteurs A, B et C), résistaient aux conditions habituelles de la stérilisation et à plus forte raison de la pasteurisation. Seul le facteur C paraît sensible à l'action répétée de la chaleur, deux chauffages successifs pouvant entraîner sa destruction, même s'ils ont été très courts, mais le danger de carence en Vitamine C est assez facile à éviter actuellement par l'adjonction de jus de citron à l'alimentation, et il n'est ici que très relatif.

WASHBURN, dans l'article que j'ai cité, arrive à des conclusions analogues et rappelle une série de recherches montrant que le lait pasteurisé possède une valeur nutritive égale à celle du lait cru; une récente étude statistique poursuivie par les experimen-

tateurs du Service de la Santé publique des États-Unis parle dans le même sens; faite sur plus de 3,700 enfants, de 10 mois à 6 ans, elle ne montre aucune différence entre la croissance des enfants nourris au lait cru et de ceux nourris au lait chauffé.

Aussi, sans nier que le lait cru ne puisse avoir chez certains nourrissons malades des indications certaines, (j'ai moi-même publié à cet égard avec M. BENOIST et Mlle SAINTON un cas démonstratif) sans méconnaître que, transitoirement et à titre d'*aliment-médicament*, il peut servir dans la diététique du premier âge (MÉRY et GUILLEMOT, COHEN et RUELLE), son obtention à l'état de lait impeccable, dont l'emploi n'expose le nourrisson à aucun accident, exige trop de conditions pour qu'il y ait intérêt à l'utiliser systématiquement pour l'alimentation des nourrissons bien portants dans les grandes villes.

On peut, il est vrai, conseiller aux mères de faire systématiquement bouillir le lait garanti cru qui leur est livré. Mais n'est-il pas plus simple de le pasteuriser le plus tôt possible après la traite et d'avoir ainsi un lait beaucoup plus facile à distribuer dans de bonnes conditions. C'est la conclusion de la plupart de ceux qui ont récemment discuté la question. La *pasteurisation du lait garanti* est une mesure désirable. Elle ne nuit nullement à sa valeur nutritive, elle ne porte qu'une atteinte minime à ses propriétés vitales, elle supprime pratiquement les dangers de maladies qui pourraient résulter de l'emploi du lait cru.

B. La pasteurisation du lait destiné aux enfants ne doit nullement dispenser de rechercher l'amélioration de la production du lait et d'instituer un *Contrôle du lait* aussi précis que possible. Ce contrôle existe officiellement dans nombre de pays, il ne fonctionne pas chez tous avec toute la rigueur voulue, il est difficile à établir complètement dans d'autres. C'est ainsi qu'en France, si désirable que soit le contrôle à la production même, il est bien difficile du fait de l'existence de la petite propriété paysanne, à moyens budgétaires faibles; on ne peut espérer y obtenir la transformation de toutes les exploitations agricoles, leur hygiène rigoureuse et leur contrôle permanent. Tout ce que l'on peut, c'est créer une inspection facultative, réservant à ceux qui s'y soumettraient la faculté de vendre leur lait plus cher, avec la

marque de garantie «lait provenant d'étables officiellement contrôlées». Nous avons dit que, jusqu'à présent, en France, ce contrôle facultatif restait limité à un très petit nombre d'exploitations.

On peut penser toutefois que, en France et ailleurs, ainsi que l'exemple en est donné en Hollande et dans d'autres pays, des *Sociétés laitières*, bien organisées, se préoccupant non pas seulement du problème commercial, mais du problème sanitaire du lait, pourraient, en y intéressant directement le producteur dont elles prennent la marchandise, obtenir une amélioration de l'hygiène des fermes et des étables, et assurer un contrôle hygiénique satisfaisant. Certaines ont déjà réalisé un effort dans ce sens.

Mais ce contrôle, comme le défend en France M. NÉVOT, devrait surtout être fait dans les *dépôts laitiers* qui représentent l'intermédiaire principal entre le lait pris à la ferme et le lait distribué à la ville. C'est dans les dépôts laitiers que le lait recueilli et collecté à la ferme dans des bidons, trop souvent à la merci de toutes les souillures, est amené pour être filtré et pasteurisé. Ces dépôts, dont certains en France sont actuellement bien organisés et qui existent dans tous les pays où la réglementation du lait est bien fixée, devraient devenir le centre du contrôle. Les sociétés laitières pourraient être autorisées à vendre plus cher que le lait courant le lait venant de ces dépôts officiellement contrôlés (sans que cette augmentation de prix soit considérable); elles devraient accepter un contrôle administratif imposant notamment une pasteurisation réelle, efficace, une stérilisation des bidons, une meilleure hygiène du personnel. Armés par le contrôle officiel librement accepté, les dépôts laitiers de province et des villes pourraient alors obtenir davantage de leurs fournisseurs et recevoir d'eux un lait mieux recueilli, mieux refroidi, répondant mieux aux qualités requises pour l'alimentation.

Le *contrôle hygiénique du lait* fait dans les dépôts laitiers, sur le lait refroidi après la traite (ou après la pasteurisation si elle est faite), comporte une série d'opérations sur lesquelles je ne puis insister: contrôle physique (température, densité, filtration), contrôle chimique (acidité, matières grasses, etc.), contrôle biochimique (réactions de DUPOUY, de STORCH, de SCHARDINGER,

étude des réductases, des catalases, des fermentations diverses), contrôle bactériologique enfin, par numération microbienne et par recherche qualitative des germes, notamment le colibacille et le streptocoque. Nous avons dit les difficultés d'une classification des laits basée sur leur teneur microbienne, classification moins importante si on adopte la pasteurisation comme la règle. Il n'est pas douteux toutefois que la recherche fréquente du colibacille s'impose, parce que, quel que soit son rôle pathogène dans la détermination des troubles intestinaux chez les enfants, *il est la signature d'un lait manipulé dans de mauvaises conditions, et comme tel condamnable* (NÉVOT). La présence du streptocoque a de même une réelle importance. Sa recherche est d'ailleurs facile par l'examen du culot de centrifugation. Quant au bacille tuberculeux, il devrait être superflu de le chercher, si, pour la production du lait garanti que nous envisageons, les vaches laitières étaient systématiquement soumises à la tuberculinisation et si on éliminait de la production de ce lait spécial toute femelle ayant des lésions tuberculeuses.

En résumé, il est désirable que, dans tous les pays (qu'il y ait ou non une loi fixant la réglementation du lait), *le lait destiné aux enfants puisse être garanti grâce à un contrôle hygiénique régulier et précis*. Ce contrôle, portant sur les caractères physiques, chimiques, biologiques et bactériologiques du lait, avant et après pasteurisation, devrait être effectué surtout dans les dépôts laitiers, bien surveillés, de sociétés laitières capables, par leur organisation et leur importance, de surveiller le lait dès sa production à la ferme et de le suivre au départ du dépôt laitier jusqu'à sa distribution.

C. La *pasteurisation* apparaît nécessaire pour l'immense majorité du lait destiné à l'alimentation, notamment pour le lait garanti qui devrait être réservé aux enfants. A l'heure actuelle, si elle porte en principe sur une quantité considérable de lait, il est bien difficile d'affirmer qu'elle est effectivement faite et bien faite sur les laits distribués dans les grandes villes. Elle doit en effet être contrôlée et ce contrôle, pour être efficace, doit être sinon permanent, du moins très fréquent. Il faut d'ailleurs ne faire cette pasteurisation que selon une technique précise et

rigoureusement observée, et, ici encore, il y a bien des divergences.

Qu'est-ce que pasteuriser le lait? Le professeur PORCHER en a donné une définition large et exacte. «Pasteuriser le lait, c'est détruire en lui, par l'emploi convenable de la chaleur, la presque totalité de sa flore banale, la totalité de sa flore pathogène, quand elle existe, tout en s'efforçant de ne toucher qu'au minimum à la structure physique du lait, à sa constitution, à ses équilibres chimiques, ainsi qu'à ses éléments biochimiques: ses diastases et ses vitamines». Pour réaliser cette pasteurisation, deux conditions sont nécessaire

1<sup>o</sup>) *choisir très soigneusement les laits*; rejeter impitoyablement ceux qui sont trop acides ou d'aspect douteux;

2<sup>o</sup>) *employer convenablement le chauffage suivi d'un refroidissement rapide* qu'on s'efforcera de garder pendant la mise en bidons, ou de préférence en bouteilles, et pendant le transport chez le consommateur.

La *pasteurisation haute* porte le lait à 80° ou à 85° pendant deux à trois minutes, pour le refroidir ensuite. Après les critiques peut-être excessives qui lui ont été faites, on a employé la *pasteurisation basse*, où le lait est chauffé aux environs de 63° pendant 30 minutes, temps compté à partir du moment où cette température est atteinte.

A ce second procédé utilisé en Angleterre, aux États-Unis, en France, on a fait également de nombreuses objections, la durée facilitant l'apparition de bactéries thermophiles qui peuvent se développer en quantités considérables.

Un troisième procédé est la *stassanisation*, opération de *pasteurisation en couches minces*, due au Docteur STASSANO. Grâce à un appareil spécial, le lait est porté à 75° pendant 10 secondes en couches minces ne dépassant pas 1 millimètre d'épaisseur. De nombreuses organisations laitières ont adopté cette méthode, à laquelle M. PORCHER et récemment M. P. GOEPFERT ont consacré d'intéressantes études. Les recherches de laboratoire faites avec ce procédé semblent montrer que la stassanisation permet d'obtenir un lait propre, vivant, chimiquement intact,



très pur au point de vue bactériologique, d'une conservation suffisante pour être consommé non bouilli, c'est-à-dire ayant tous les avantages du lait cru sans en avoir les inconvénients. Les faits cliniques observés de divers côtés et notamment par M. CAUSSADE (de Nancy) et rapportés par M. GOEPFERT paraissent confirmer les conclusions du laboratoire mais sont encore trop peu nombreuses. L'appareillage du procédé Stassano est évidemment important, délicat à surveiller et relativement coûteux. L'avenir dira si le progrès est réel et si la pasteurisation à haute température ne donne pas des résultats sensiblement analogues. Peut-être les objections à la stassanisation sont-elles dues à des raisons purement financières, peut-être certaines critiques comme l'emploi peu pratique de ce procédé par suite du dépôt de caséine dans les tubes et comme les mauvais résultats dus à l'emploi d'un lait trop acide sont-elles à retenir. Les techniciens du lait et non les médecins seuls auront à se prononcer.

De toute façon, la pasteurisation du lait apparaît comme un moyen de sécurité qui bien employé, doit donner un lait susceptible d'être consommé sans être bouilli à nouveau, ce lait gardant en grande partie ses vitamines. Mais pour atteindre ce but, il est préférable de pasteuriser le lait le plus rapidement possible et de le garder ensuite au frais; le garder au frais d'abord puis le pasteuriser est évidemment une mauvaise technique favorisant une certaine pullulation bactérienne. C'est pourquoi la pasteurisation dans les dépôts laitiers est l'idéal à chercher, idéal d'ores et déjà réalisé dans nombre de pays et que les sociétés laitières peuvent assez aisément mettre en pratique, à une condition formelle, c'est que le *contrôle de cette pasteurisation intervienne régulièrement*.

D. Naturellement, la pasteurisation faite, le lait ne peut être acheminé vers sa distribution sans garanties et la vente du «lait ouvert» telle qu'elle se fait encore trop souvent dans les grandes villes est la source de pollutions multiples. Il est indispensable, après pasteurisation, de *mettre le lait en bouteilles* à la sortie du réfrigérant. Comme l'écrit M. PORCHER «il serait véritablement absurde de mettre du lait, assaini dans les meilleures conditions, dans des récipients où infailliblement il risquerait de se



polluer». Il ne saurait toutefois être question de mettre d'abord le lait cru en bouteilles en le pasteurisant ensuite. Les tentatives dans ce sens, faites en Amérique, n'ont pas été satisfaisantes. Au contraire, l'appareillage moderne permet de stériliser les bouteilles, de les remplir avec le lait pasteurisé, de les fermer avec une capsulage automatique et de les distribuer avec toutes les garanties hygiéniques.<sup>1</sup> Restent sans doute les fautes du consommateur à éviter après l'ouverture des flacons. C'est ici que médecins et infirmières sociales ont à faire l'éducation des mères et à montrer les soins à donner au lait.

E. Il va de soi qu'un lait ainsi recueilli, contrôlé, pasteurisé, livré en bouteilles et garanti, ne peut qu'être *plus cher que le lait courant*. La politique du lait doit en tenir compte et il faut obtenir de l'État et surtout des municipalités que des mesures soient prises pour permettre aux nourrissons et aux enfants des familles nécessiteuses l'usage d'un lait garanti. Quelles mesures? Je ne puis ici les détailler, mais des exemples nombreux pourraient être cités de la possibilité de lever cette objection. Déjà les laits stérilisés industriellement, les laits condensés, les laits secs ont été, malgré leur cherté, largement administrés par les œuvres et les collectivités aux enfants nécessiteux. Le lait garanti pasteurisé doit pouvoir être donné aux enfants dans des conditions plutôt moins onéreuses et constituer pour eux un aliment mieux adapté parce que moins modifié et plus vivant.

F. Je n'ai fait qu'exposer quelques aspects de la question de l'hygiène et de la réglementation du lait destiné aux enfants et il faut conclure. J'espère avoir montré que, *dans tous les pays, un effort pour donner à l'enfant un bon lait peut et doit être entrepris*. Sa réussite dépend non seulement de la connaissance du facteur sanitaire mais de celles des facteurs économiques et psychologiques variant avec chaque pays et qui empêchent de préconiser une réglementation commune.

<sup>1</sup> Certaines organisations ont d'ailleurs adopté la livraison en bouteilles de carton. Ces bouteilles de carton, revêtues à l'intérieur, soit de paraffine, soit de papier d'étain sont imputrescibles, elles ne servent qu'une fois. Elles évitent toute souillure provenant d'un usage antérieur. Elles ne nécessitent pas de transport de flacons vides et de main d'œuvre pour le lavage.

Si la pasteurisation du lait destiné à l'ensemble de l'alimentation (quelle que soit sa provenance et ses caractères) est une mesure souhaitable et qui, partout où elle a pu être mise en œuvre et contrôlée (comme à Strasbourg) a, à elle seule, agi sur la mortalité infantile de manière favorable, il semble qu'on puisse et doive faire mieux et mettre à la disposition de la consommation, outre un lait ordinaire régulièrement pasteurisé, un *lait garanti pasteurisé* qui, recueilli dans de bonnes conditions, centralisé rapidement aux dépôts laitiers, contrôlé régulièrement dans ces dépôts, pasteurisé par un procédé lui laissant ses qualités physiques, chimiques et biologiques, réparti aussitôt après en bouteilles fermées, et rapidement distribué, pourrait être utilement consommé par les enfants.

Les sociétés laitières, organisées et régulièrement contrôlées et encouragées par l'État, doivent être capables de réaliser une telle réforme et de surveiller de l'étable à la vente, la distribution d'un tel lait. Les collectivités d'enfants, publiques ou privées, seraient des clientes naturelles pour un lait ainsi garanti et les municipalités pourraient, comme elles le font déjà en certaines régions, favoriser la distribution aux familles nécessiteuses de ce lait plus onéreux que le lait courant.

Faute d'un tel lait, c'est aux laits stérilisés industriellement, au lait condensé, sucré ou non, au lait sec qu'il faut s'adresser de préférence pour l'alimentation des enfants, l'ébullition du lait ordinaire avant son administration au nourrisson étant souvent pratiquement imparfaite. Celle-ci reste pourtant la mesure nécessaire dès qu'on n'a pas à sa disposition, pour le donner à l'enfant, un lait dont l'origine et la nature sont garanties. Et il est malheureusement certain que longtemps encore, cette ébullition du lait sera la seule mesure préventive que, faute d'une réglementation précise, on pourra prendre pour éviter aux enfants les dangers de cet aliment.<sup>1</sup>

On pourra s'étonner que j'aie si peu parlé dans ce rapport des laits stérilisés ou modifiés qui tiennent actuellement une si

<sup>1</sup> L'Ébullition restera d'ailleurs nécessaire tous les fois que le lait, même pasteurisé, devra être consommé plus de 24 heures après cette pasteurisation.

large place dans l'alimentation des nourrissons. C'est que de tels laits ne constituent qu'un aliment de transition et, dans une certaine mesure, d'exception, et que leur prix seul suffit à les rendre inutilisables chez la plupart des enfants ayant dépassé les premiers mois. La production d'un lait garanti pasteurisé tel qu'on s'efforce de la réaliser dans nombre de pays est de toute autre importance.

Sans doute la prophylaxie des maladies dues au lait ne dépend pas des seuls pédiâtres et j'ai assez montré quels intérêts multiples sont en jeu; mais il dépend en partie des efforts qu'ils feront pour dénoncer le péril du mauvais lait chez les jeunes enfants que l'inertie des pouvoirs publics et de la population prenne fin. Puisse alors une initiative tenace réaliser une organisation, variable selon les pays et les mœurs, susceptible d'améliorer les conditions générales de production et de vente du lait et de mettre à la disposition des enfants sains ou malades un lait qui soit bien le «lait pour enfants», capable d'être par eux consommé sans danger. J'espère que les discussions de ce congrès aboutiront à des vœux pratiques facilitant une telle évolution.

### Bibliographie.

Je ne puis citer ici tous les travaux qui ont servi de base à ce rapport. J'énumérerai seulement ceux qui m'ont paru les plus utiles à consulter et signalerai à côté du classique *Traité de l'allaitement* du Professeur MARFAN (4<sup>ème</sup> édition 1930), les numéros spéciaux consacrés récemment à cette question du lait par

*L'Hygiène sociale* (Juillet 1932)

*Le Journal Médical français* (Décembre 1932)

*Le Lait* (Janvier—Février 1933).

On trouvera dans ces numéros et dans les articles que je cite toutes les indications documentaires utiles.

BREED, ROBERT S. Bactérial counts in sanitary milk control. New-York State Agricultural Experimental Station. March 1929.

— Les bactéries thermophiles du lait pasteurisé par la pasteurisation basse. *Le Lait*, Janv. Fév. 1933.

- BURR, R. L'approvisionnement en lait des Villes de l'Amérique du Nord. Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations. Mai 1932.
- COHEN et RUELLE. Plaidoyer pour le lait cru, Revue française de Pédiatrie, N° 3, 1932.
- GOEFFERT, P., Lait cru et lait pasteurisé en Pédiatrie. Thèse de Nancy, 1933.
- JOANNON, P. Contrôle du lait et mortalité infantile. Journal Médical Français. Décembre 1932.
- LESNÉ, E. et DREYFUS-SÉE, G. De la sécrétion lactée et du rôle du lait modifié ou pollué après la traite dans le déterminisme de divers états pathologiques. II<sup>ème</sup> Congrès International de Pathologie comparée. Paris, Octobre 1931.
- NÉVOT, A. Les méthodes de contrôle hygiénique des laits. Librairie Le Français. Paris 1930.
- , Hygiène du lait, de la production à la consommation. L'Hygiène sociale. Juillet 1932.
- , Lait cru. Laits pasteurisés. Catégorisation des laits. Journal Médical Français. Décembre 1932.
- , L'approvisionnement de Paris en lait. Nécessité d'un contrôle hygiénique; ses méthodes; recherche du colibacille dans le lait. Le Lait. Janv. Fév. 1933.
- NORÉCOURT, P. et VESLOT, J. Les avantages et les inconvénients du lait cru de vache dans l'alimentation des nourrissons. Revue Medico-Sociale de l'Enfance. Mars—Avril 1933.
- PORCHER, CH. Le problème de l'approvisionnement des villes en lait. L'Hygiène sociale. Juillet 1932.
- , Réflexions sur la pasteurisation. Le Lait. Janv. Fév. 1933.
- RENAULT, J. et LÉVY, P. P. La purification du lait destiné aux nourrissons. Revue d'Hygiène et de police sanitaire, N° 8, Août 1916.
- RENNES, J. L'équivoque sur le Contrôle du lait. Presse Médicale. 11 Juillet 1931.
- STASSANO, H. De la stérilisation des liquides par la chaleur sous couche mince. Le Lait. Janv. Fév. 1933.
- WASHBURN, R. M. Tout lait destiné à la consommation publique devrait-il être pasteurisé, et si oui, pourquoi? Milk Dealer, Sept. 1931 & Le Lait, Janv. Fév. 1933.
- WILSON, G. S. Le Classement du lait aux États-Unis d'Amérique. Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations. Décembre 1932.
- WORINGER, P. Science laitière. Revue française de Pédiatrie, N° 1, 1925.
- , L'Hygiène du lait. Le Médecin d'Alsace et de Lorraine, 1<sup>er</sup> Novembre 1924.

*Speakers invited to take part in discussion.*

Dr. J. M. HAMILL, London.

I am sure that you will all agree with me that we are greatly indebted to the readers of the papers for their very interesting communications and for the valuable information they have given us on the prophylaxis of milk-borne disease.

Professor PETTERSSON has shown us some of the risks attendant on the consumption of milk and I may say that we in this country fully realise them.

It is estimated that between 1 and 2 per cent. of the cows in this country yield tuberculous milk.

The proportion of milk which is tuberculous is much higher than this and depends to some extent upon the degree to which the milk is mixed in the ordinary course of distribution.

In Manchester the milk entering the city from a large number of farms is examined and in 1930 fourteen per cent. of these farms were found to be supplying tuberculous milk.

In London it is the practice to bring in milk in large tanks, each containing about 13,000 litres of milk and this degree of mixing milk makes it possible for a high proportion of these tanks to contain tuberculous milk.

On an average about 7 per cent. of the samples of milk taken in various towns contain tubercle bacilli.

It is evident that ample opportunity exists for infection of the consumer of ordinary raw milk.

It has been estimated that about 2,000 deaths mostly in children occur annually in this country from bovine tuberculosis.

A large number of cases of non-pulmonary tuberculosis of bovine origin do not die from the disease and consequently there is a large and indeterminate amount of invalidity and deformity which may persist indefinitely and impair the health and usefulness of the sufferer throughout the rest of life.

There are two possible ways of combating this evil. The first is the eradication of tuberculosis from the herds of the country and the second is pasteurisation of the milk supply.

The eradication of tuberculosis from all herds is a formidable problem.

I may say that even in our tuberculin tested herds producing Certified and Grade A (tuberculin tested) milk tuberculous milk may occasionally occur.

In each year tubercle bacilli are found in the milk of a few of these herds.

There is little likelihood within a reasonable time of ensuring a tubercle-free raw milk supply for the whole country.

It is therefore necessary to rely upon pasteurisation for a safe milk supply.

But this does not mean that we should rely upon pasteurisation alone. Every precaution against disease-infected milk should be taken and this implies that in addition to pasteurisation all efforts should be made to reduce disease amongst cattle.

Such slight differences as may exist between raw and pasteurised milk are in ordinary circumstances inappreciable so far as nutrition is concerned. In any case they would be outweighed by the immense advantage of safety which pasteurisation confers.

But pasteurisation must be effective and if it is to be effective it must be properly controlled.

In this country such control is provided only where the milk is sold as pasteurised milk when the conditions prescribed in the Milk Special Designations Order must be complied with.

These conditions include the holding of all the milk at a temperature of 145° F to 150° F (63° C to 65.5° C) for half an hour. Temperatures lower than this are not considered to provide a sufficient margin of safety.

Pasteurisation under the above conditions ensures destruction of pathogenic organisms and at the same time affects to the least extent the characters of milk which are important nutritionally and commercially.

«Continuous flow» pasteurisers are not approved because of the difficulty of being certain that the whole of the milk has been held at the required temperature for the required time.

«Continuous flow» pasteurisers may be satisfactory from a commercial point of view where a reduction in the number of

bacteria and consequently improved keeping qualities of the milk are the main consideration. But in the case of pathogenic bacteria mere reduction in number is not enough — their destruction must be absolute; and this can only be guaranteed with certainty by positive holding of the milk.

It is sometimes argued by opponents of pasteurisation that the drinking of tuberculous milk is desirable because it may produce immunity against infection with human tuberculosis. I am glad to see that Professor PETTERSSON rejects this proposition.

The proposition is based on the misconception that the bovine tubercle bacillus is less virulent for man than the human bacillus and produces generally a mild non-progressive disease. This is not true.

The bovine bacillus is able to produce every variety of tuberculous lesion and is a frequent cause of death.

The bovine tubercle bacillus which is capable of producing the most severe and fatal forms of tuberculosis such as meningitis, general tuberculosis and ulcerative pulmonary tuberculosis, not only in children but in adults, cannot be regarded as a suitable immunising agent for human beings.

In addition to tuberculosis there is also the risk of undulant fever. Until recently but few cases of this disease have been recognised or diagnosed in this country but the attention which is now being given to it is resulting in the detection of an increasing number of cases.

The evidence which Professor BESSAU has brought forward to show that *Bacillus coli* in milk may have injurious action upon children is interesting because we in this country have prescribed limits for *Bacillus coli* in our graded raw milks. The object of these limits was primarily to ensure cleanliness of the milk but our action receives further justification by the evidence which Professor BESSAU has adduced of the possible harmfulness of these organisms.

I may perhaps now summarise briefly the preventive measures which can be taken against milk borne diseases. They are to reduce as far as possible the incidence of disease in cattle and to pasteurise efficiently the ordinary milk supply.

Prof. E. FEER, Zürich.

FEER hat einen Hinweis auf die *rohe Butter* vermisst und stellt die Frage an die Referenten, wie sie sich zum Genuss derselben durch das Kind einstellen, speziell wegen der Gefahr boviner Tuberkulose. Glauben Sie, dass rohe Butter vom 2.—3. Jahr an ohne beachtenswerte Bedenken gegeben werden darf, z. B. als Butterbrot? Die pasteurisierte Butter bekommt meist nach einiger Zeit einen unangenehmen talgigen Geschmack.

Die Herren Referenten haben in ausgezeichnete Weise die exogenen und endogenen Gefahren und Schädigungen der Kuhmilch behandelt, die geübten prophylaktischen Massnahmen und die noch unerfüllten Desiderata. Sie haben aber die Nachteile der Kuhmilch *nur von der qualitativen Seite beleuchtet, nicht von der quantitativen*, die eine ebenso bedeutende Rolle spielt, sodass FEER hier daran erinnern möchte.

Um die Wende des Jahrhunderts wurden den Säuglingen noch gewaltige Mengen Kuhmilch zugebilligt (CAMERER 1350 gr., BAGINSKY 1250 gr., ESCHERICH 1200 gr.). Auch im ersten Dezennium des Jahrhunderts empfahlen CZERNY-KELLER, FINKELSTEIN, THIEMICH u. a. noch bis zu 1 Liter. Ähnliche Mengen empfahlen französische Autoren noch viel später (MARFAN 1920 1 Liter, NOBÉCOURT 900 gr.). FEER hat dieser Frage seit langem seine Aufmerksamkeit zugewendet und schon vor 20 Jahren 600 gr. Kuhmilch im Tag als das nützliche Maximum für den Säugling erklärt. *Später (1925) bezeichnete er 500 gr. als das nützliche Maximum*, wenn auch eine Anzahl Säuglinge ohne Schaden mehr zu sich nehmen können.

Dabei geht er von der Budin'schen Zahl aus (100 gr. Milch pro kg. Körpergewicht), sodass das Maximum schon im zweiten Quartal erreicht wird. Zur Ergänzung des Nahrungsbedarfs dienen anfangs Zucker und Mehl, vom 3.—4. Monat an ev. etwas Obstsaft, vom 5.—6. Monat an Griessuppe mit Gemüse und Obst. Als Grundlage dienten die genau beobachteten Ammenkinder der Zürcher Kinderklinik, die mindestens 1 Jahr in der Klinik lebten. Sie wurden 3—4 Monate mit allaitement mixte ernährt und dann vollständig künstlich. Dabei entwickelte sich keine Anämie, kaum je Rachitis, nie Spasmophilie, keine Verstopfung, keine



wesentlichen Äusserungen von exsudativer Diathese. Trotz des relativ kleinen Fettgehaltes der Nahrung war die allgemeine Resistenz gut, sodass Infektionen (Grippe) leicht abliefen und keine schweren Krankheiten sich einstellten. Die Fontanelle war oft schon mit 12—13 Monaten geschlossen. Mit 1 Jahr hatten die Kinder durchschnittlich 6 Zähne. Von 20 Ammenkindern konnten 7 schon mit 1 Jahr frei gehen. Das Gewicht betrug mit 1 Jahr durchschnittlich 9.1 Kg. Diese Ergebnisse sind um so bemerkenswerter, als die Kinder in einem Saal mit 12 kranken Säuglingen aufgezogen wurden und weniger ins Freie kamen als für gesunde Kinder wünschbar und üblich ist. Als Milch wurde die gewöhnliche Marktmilch verwendet, die durchschnittlich 3.5 % Fett enthält, einfach abgekocht, keine ausgesuchte Vorzugsmilch. Hier wie allgemein zeigte es sich, dass der Säugling umsomehr Gemüse und Obst verdaut, je weniger Milch er daneben aufnimmt und dass die Ansprüche an die Qualität der Milch um so niedriger gestellt werden können, je mehr die Milch in der Gesamtnahrung zurücktritt.

Im 2. Semester wurde bei einer Anzahl der Kinder die tägliche Milchmenge auf 400—300 gr. ohne Nachteil vermindert; bei einigen zeigte sich aber ein deutlicher Vorteil der 500 gr. In der Privatpraxis wurde die Milchmenge in den meisten Fällen im 2. Jahr auf 400, im 3. Jahr und später auf 300 gr. bei ausgezeichnetem Gedeihen vermindert. Als Hauptnahrung dienten hier Gemüse und Obst, Mehlspeisen und Brot mit etwas Butter. Die milcharme Ernährung hat nur den Nachteil, dass sie an die Intelligenz und an die nötige Pflege- und Arbeitszeit der Mütter vermehrte Ansprüche stellt. Interessant sind die Erfahrungen, die in einer Kinderheilstätte in klimatisch gut und sonnig gelegener Gegend (800 m ü. M.) gemacht wurden. Dort bekamen die Kinder ( $\frac{1}{2}$ —2 Jahre alt) bis vor 20 Jahren 1—1 $\frac{1}{2}$  Lr. Milch im Tag und litten trotz der teuren Vorzugsmilch im Sommer häufig an Diarrhoen. Als die Milch auf die Hälfte vermindert wurde, und zwar gewöhnliche Kuhmilch, hörten diese sommerlichen Durchfälle auf.

Die Vorzüge der knappen Milchmengen sind von den massgebenden deutschen Autoren schon lange anerkannt (CZERNY-

KELLER 1923 600 gr., FINKELSTEIN 1921 600—700 gr. für den Säugling). JUNDELL hat besonders deutlich den antirachitischen Einfluss ganz kleiner Milchmengen bewiesen. In vielen Ländern sind aber jetzt noch grosse Milchmengen üblich und sind noch in den letzten Jahren von den Behörden mit Unrecht zu Gunsten der Landwirtschaft unterstützt worden. Viele Ärzte empfehlen noch grosse Mengen Kuhmilch, sodass auch in der Schweiz, allerdings viel seltener als früher, jetzt noch schwerste Milchanämien zur Beobachtung gelangen, selbst aus den hohen Bergen. In Zürich hat sich die knappe Milchernährung der Säuglinge schon in den breiten Schichten der Bevölkerung infolge der augenscheinlichen Vorteile auf die Gesundheit durchgesetzt, trotz der vermehrten Pflegeansprüche, sodass der Verbrauch an Milch in der Stadt wesentlich zurückgegangen ist.

Prof. S. MONRAD, Copenhagen.

It is a very important but also very difficult theme we have to discuss. In 1911 I treated some babies in my Hospital with milk which was pasteurized ( $65^{\circ}\text{C}$  for 30 minutes) in the hospital itself, and I saw that for many conditions this pasteurized milk was very like raw milk. But then I had the opportunity to take in two babies with Barlow's disease and I was very interested in seeing if the pasteurized milk would cure the scurvy. It certainly did, but in the first case it took four weeks and in the second case three weeks before the symptoms disappeared. This indicates that the pasteurized milk does not contain as much vitamin C as the raw milk which ordinarily cures infantile scurvy in ten to fourteen days. After this I discontinued the use of pasteurized milk. This happened twenty years ago, however, and now we have to take up the question again. I should like to say a few words about the situation in Denmark.

I suppose, we all can agree that, if we use pasteurized milk for babies, the milk must not be boiled afterwards, because two heatings destroy the milk.

The main question is therefore: is the pasteurized milk so clean and pure that we can give it to the babies without further

treatment except of course diluted and with addition of sugar etc.? I hold that we cannot safely do this and for two reasons: —

Firstly it is a fact that when we have to deal with pasteurized milk or with Stassano-milk, we cannot see, taste or smell whether decomposition has taken place in the milk before pasteurization. We must remember that the pasteurization covers to a certain degree any sort of decomposition in the milk.

Secondly: we have in Denmark made several bacteriological examinations of officially pasteurized milk as the milk is delivered in the shops where the mothers buy it. We found that the milk in many cases contained streptococci, *b. coli* and even the tubercle bacillus. As regards the Stassano-milk, we found that this milk in nearly all cases contained colon bacilli.

With this experience it is obvious that we fear to bottle-feed babies with pasteurized milk or with Stassano-milk.

The manner in which we proceed in Denmark, is as follows:

We advise the mothers to buy raw controlled infants-milk in bottles and then boil the milk at home for one or two minutes, but not longer, and then keep the milk cool. This milk is submitted to a very rigid control, supervision of cattle and of staffs employed in milk production, tuberculin-tested cows, clean milking, filtration and refrigeration immediately after the milking etc.

You know all that in Denmark we have very fine butter, and I assure you that we have also very fine milk and our results in bottle-feeding our babies in this manner are very good.

In a paper distributed from the Board of Health to every mother (gratis) in the country we therefore advise »Do not use pasteurized milk or Stassano-milk for feeding your babies, but only fresh raw, controlled babies-milk, and boil this milk yourself at home for one or two minutes».

## **Sur quelques méthodes de dépistage des états pré-scorbutiques latents du nourrisson.**

Par **P. ROHMER**, Strasbourg.

L'existence d'états dystrophiques provenant d'une carence totale ou partielle du lait en vitamine C est bien démontrée, et il est inutile de citer ici la littérature sur ce sujet. On a pu reproduire cet état expérimentalement. Cliniquement, tous les symptômes du scorbut — même fruste. — font malheureusement défaut; le diagnostic est donc des plus difficiles, et très souvent tout à fait impossible. Généralement, il n'est fait qu'après coup, après le succès du traitement anti-scorbutique.

Pour ces raisons, la fréquence réelle des dystrophies dues à une carence en C nous échappe. Ma propre attention a été attirée sur elles, il y a déjà plusieurs années, par l'apparition de nombreux cas de scorbut vrai à la clinique infantile de Strasbourg, et par le fait que nous voyions en même temps beaucoup d'états dystrophiques, se manifestant soit par des troubles de la croissance, soit par des états d'anémie qui résistaient au traitement habituel. Sur neuf de ces cas, que nous avons spécialement étudiés, six ont été guéris par l'adjonction de vitamine C. A la réflexion, nous avons été amenés à attribuer ces faits à l'introduction de la pasteurisation du lait dans notre ville, qui est faite dans des conditions industrielles peu propres à assurer la conservation de la vitamine C. Des recherches sur cobayes que nous avons fait faire dans notre laboratoire par Mme DOMANSKA, il est résulté que ce lait est effectivement très pauvre en vitamine C. L'habitude des ménagères de recuire le lait avant de le donner à l'enfant constitue évidemment le moyen le plus efficace de détruire le reste de cette vitamine.

Il est évident que, dans d'autres villes et d'autres conditions, les dystrophies de carence seront plus ou moins fréquentes suivant la qualité du lait destiné à l'alimentation du nourrisson et suivant le traitement qu'on lui fait subir. Il nous semble cependant que le seul fait de la cuisson suffit pour diminuer la teneur

en vitamine C, et rendre sous ce rapport l'alimentation artificielle inférieure à l'alimentation naturelle au sein. D'autre part, nous ignorons presque complètement les besoins réels du nourrisson en C; nous connaissons très imparfaitement l'influence de l'âge, celle de la constitution, des maladies précédentes, notamment des infections. Nous savons seulement que les dystrophies de carence mettent l'enfant dans un état de dysergie, qui déprime toutes les fonctions vitales et, en particulier, les fonctions digestives de l'enfant.

Nous nous sommes rendus compte que, avant d'entreprendre des recherches cliniques sur ce sujet très vaste, il fallait créer des «tests» nous permettant de reconnaître les états dystrophiques «préscorbutiques», puisque ces dystrophies ne présentent cliniquement aucun signe permettant d'en faire le diagnostic. Ce travail a été entrepris dans mon laboratoire, en collaboration avec mon ami, Mr. BEZSSONOFF; d'est en son nom et au mien que je voudrais décrire brièvement les méthodes dont nous nous sommes servis, après les avoir préalablement mises au point de façon à les rendre applicables en clinique!

1°. Examen des urines au moyen de l'acide phospho-molybdo-tungstique, — méthode indiquée par BEZSSONOFF en 1921.

2°. L'application aux urines de la méthode de Tillmans (décoloration du dichlorphénol-indophénol), et la détermination du potentiel de réduction par voie électrométrique.

3°. L'indice de bromuration des urines et le rapport du chiffre brome avec la teneur en carbone total.

1°. La réaction à l'acide phospho-molybdo-tungstique a été beaucoup discutée et est suffisamment connue pour que nous n'ayons pas besoin de la décrire ici. On sait que ce réactif donne avec des liquides qui contiennent de la vitamine C une coloration violette; elle correspond à une réduction irréversible et possède un caractère chimique défini. On l'obtient en chimie avec des diphénoles en position ortho et para (pyrocatechine, hydroquinone). D'autre part, MICHEEL vient de démontrer que l'acide ascorbique qu'on identifie actuellement avec la vitamine C, est, non le lactone d'un acide hexuronique, mais un composé hétérocyclique

possédant deux oxhydriles en position ortho, ainsi qu'une double liaison, donc un groupe réducteur identique à celui de la pyrocatechine. La teneur des végétaux antiscorbutiques en cet acide s'accorde bien avec leur faculté de provoquer la réaction violette. Néanmoins, la réaction n'indique pas nécessairement la présence d'une vitamine C active, parce qu'il n'y a pas de parallélisme strict entre l'intensité de la réaction et le degré d'activité biologique d'un produit. De plus, les urines qui donnent la réaction ne présentent aucune action anti-scorbutique. Il est cependant démontré d'une façon indiscutable par de très nombreuses expériences sur animaux, qu'il existe un lien très étroit entre la vitamine C et cette réaction. Chez le cobaye, la réaction devient perceptible dans les urines quand on donne la dose stricte de vitamine C; on n'obtient une réaction nette qu'avec quatre doses. On peut admettre que les molécules de la vitamine C échappent en partie à la dégradation complète à l'intérieur de l'organisme; devenues physiologiquement inactives, elles conservent encore leur pouvoir réducteur. L'application de la méthode à l'enfant et sa valeur clinique restaient à démontrer.

Nous l'avons appliquée, en collaboration avec Mr. KATZ, à un certain nombre d'enfants bien portants et malades. Chez 9 enfants de zéro à un an, en parfait état de santé et presque tous allaités au sein, il a été fait 56 déterminations; la réaction urinaire a été 56 fois positive (100 p. cent). Chez 13 enfants qui avaient été précédemment malades, mais qui étaient bien portants au moment de l'examen, et chez lesquels la courbe pondérale était en augmentation régulière, on a fait 13 déterminations; chez 6 d'entre eux, la réaction était positive. La moitié de ces enfants était, au moment de l'examen; à l'allaitement mixte et l'autre moitié à l'allaitement artificiel. Chez les 7 autres enfants, la réaction était négative; tous étaient allaités artificiellement. Ces enfants avaient passé en partie par une légère infection cinq à onze jours auparavant. Les trois autres présentaient un arrêt de croissance depuis quelques jours; l'un d'eux était en imminence d'infection. Il est possible que ces infections aient influencé la réaction en l'empêchant de se produire. D'autre part, on est frappé du fait que les 6 enfants ayant une réaction positive étaient

âgés de deux mois à quatre mois et demi, et que les 7 enfants à réaction négative avaient entre 5 mois et neuf mois et demi. Comme nous savons que le scorbut vrai ne se présente jamais dans les premiers mois de la vie, il est possible que chez les 6 enfants du premier groupe l'âge ait joué un rôle prépondérant; la question reste à vérifier.

En ce qui concerne les enfants malades, nous avons fait dans 43 cas 129 déterminations. Un certain nombre d'enfants chez lesquels on avait posé le diagnostic d'hypotrophie, d'anémie, pyélite, dyspepsie, maladie coeliaque en voie de guérison, coqueluche avec anémie, la réaction a été trouvée positive, ce qui démontre que les maladies que nous venons de nommer n'impliquent pas nécessairement une réduction ou une consommation plus grande de vitamine C; dans des cas pareils, la réaction positive permet d'exclure une carence en cette vitamine. Chez la plupart des enfants malades, la réaction était négative. Dans des cas assez nombreux, nous avons eu la surprise que l'adjonction du réactif aux urines provoquait un trouble dans les urines. La nature de cette réaction pathologique reste à élucider; on la rencontre habituellement au cours de maladies accompagnées de fièvre élevée. Dans quelques cas, son apparition précédait l'élévation thermique et nous permettait de prévoir une infection qui était en train de se déclencher, ou de diagnostiquer une infection qui nous avait échappé, par exemple une otite latente. Le trouble n'apparaît que quand les urines sont concentrées; si on les dilue, il disparaît! Quand les urines sont fortement concentrées, la réaction violette ne se produit pas, même si l'on y ajoute de l'hydroquinone; le réactif semble être précipité par des substances inconnues, avant que la réaction puisse se produire.

Une autre surprise a été la réaction «brune». Cette réaction semble être donnée par un corps réducteur autre que celui qui donne la réaction violette. Nous la rencontrons chez des enfants qui prospèrent mal ou qui souffrent de petites infections répétées, avec ou sans troubles digestifs; ou bien chez des enfants qui sont en voie de guérison d'une infection. La nature chimique du réducteur qui donne la réaction brune reste à élucider, mais nous pouvons affirmer dès maintenant qu'il y a dans ces cas un



apport insuffisant de principes anti-scorbutiques. Nous avons constaté en effet dans certains cas que l'addition de jus de citron à la nourriture transformait la réaction brune en réaction violette, et que la suppression de jus de citron faisait réapparaître promptement la réaction brune. Nous avons fait cette observation avec toute la netteté désirable chez trois enfants. Nous pouvons donc dire que l'apparition d'une réaction brune nécessite l'adjonction de vitamine C dans la nourriture ou l'augmentation de la dose précédemment donnée; il s'agit dans ces cas d'une carence, au moins partielle, en facteur C.

2°. TILLMANS, et après lui d'autres auteurs, ont adopté comme indicateur pour la vitamine C la décoloration du dichlorophénol-indophénol. Des recherches faites à notre laboratoire avec Mr. DELIRE ont démontré que cette réaction n'est pas spécifique; elle est donnée dans une zone déterminée, — qui est d'ailleurs celle de la réaction à l'acide phospho-molybdo-tungstique! — par tous les réducteurs qui sont présents dans les milieux biologiques qu'on éprouve. Lorsqu'on l'applique au lait, on se rend facilement compte que cette réaction, qui est un indice général du potentiel d'oxydation-réduction, n'indique pas quantitativement la teneur en substance réductrice, mais quelle varie avec la concentration. Avec Mr. REISS, nous avons pu montrer qu'il existe un parallélisme net entre cette réaction et le potentiel d'oxydation-réduction, mesuré par la méthode électrométrique. La réaction de Tillmans ne peut donc fournir qu'une orientation générale, qu'à l'avenir nous préférons obtenir par la mesure électrométrique.

3°. En troisième lieu, nous avons étudié, en collaboration avec Mr. LABOURGADE, l'élimination des corps bromables (phénols, paracrésol) dans les urines d'après la méthode de Koope-schaar-Siegfried, modifiée par Bezssonoff. On détermine le brome, exprimé en milligrammes, qui est fixé par un centimètre cube d'urine prélevée entre deux repas; le chiffre obtenu est multiplié par la quantité d'urine éliminée en 24 heures, et divisé par le poids de l'enfant en Kilogrammes; on obtient ainsi le chiffre de brome par kilo de poids et par 24 heures. Sans entrer dans les détails de ces recherches, qui ne sont du reste pas encore



terminées, nous pouvons affirmer dès maintenant que, tout en tenant compte des variations individuelles, des nourrissons normaux ont un chiffre de brome d'environ 64 à 80 mgrs. par kilo et 24 heures. L'élévation de ce chiffre est un signe d'un état pathologique; les chiffres les plus élevés s'obtiennent dans les infections et les états fébriles. Il est intéressant de noter, — ce à quoi d'ailleurs nous nous attendions! — qu'il existe un parallélisme étroit entre les différentes réactions à l'acide phosphomolybdo-tungstique que nous avons décrit plus haut et les variations du chiffre de brome.

Nous avons aussi établi le quotient  $\frac{\text{carbone}}{\text{brome}}$ ; dans les urines normales, ce quotient est égal à 4 à 8; la diminution du rapport en dessous de 3 ne s'est rencontrée jusqu'à présent que chez des enfants malades.

Si nous revenons à la question des rapports entre les dystrophies du nourrisson et la teneur du lait en vitamine C, on se rend bien compte qu'elle est encore à peine entamée dans l'état actuel de nos connaissances. Elle est pourtant d'une importance capitale.

A partir de quel âge l'enfant a-t-il besoin d'un apport de vitamine C? quelle doit être l'importance de cet apport dans les différentes conditions physiologiques ou pathologiques? Et finalement, par quel procédé garantira-t-on au lait une teneur suffisante en vitamine C? Voilà les questions qui se posent. Il me semble que les méthodes que nous venons d'indiquer sont susceptibles de faire avancer dans un avenir proche nos connaissances sur ces problèmes.

### **Modification of Protein Complexes and Fat Mixtures in Cow's Milk destined for Infant Nutrition.**

By Prof. G. FRONTALI, Padua.

The damage done by milk, in particular the high mortality of infants from disturbances of nutrition, cannot be eliminated

only by means of good marketing, or by means of milk sterilization. It is due for the greater part to the specific difference between cow's milk and human milk and also to the alteration cow's milk undergoes during heat sterilization.

A prophylaxis which tends to eliminate the more serious damage caused by milk to the infant should therefore provide also for modifying the composition of cow's milk in such a way as to adapt it to infant feeding on the basis of certain principles.

Of these last I shall cite only those which have asserted themselves in Italy in these last ten years. They are the first direct attempt to modify, by relatively simple means, not only the correlation between the various alimentary principles (proteins, fats and lactose) but also the composition of those complexes of fats and of proteins, which constitute one of the fundamental elements of the specific difference between the various milks.

It is well known that whilst cow's milk contains 6 times more casein than human milk, it contains a quantity of lactalbumin slightly inferior. When it is half or two-thirds diluted, as is done in order to adapt it for the feeding of infants, its contents of lactalbumin becomes still lower.

This difference has an importance greater than is usually recognized if we consider that the lactalbumin contains some aminoacids such as cystin, lysin and glutamic acid in remarkably greater proportions than casein, which is particularly poor in cystin.

On the basis of the non-equivalence of aminoacids one must maintain that the high protein content of cow's milk (represented as to  $\frac{6}{7}$  by casein) does not reach the point of compensating for the scarcity of some of the aminoacids, in which lactalbumin is particularly rich.

In fact to supply 1 gr. of cystin we need 380 gr. of casein, whilst 23 gr. of lactalbumin are sufficient. Therefore we need a quantity of casein 16 times greater than that necessary under the form of lactalbumin to furnish the indispensable quantity of cystin for the growth of the infant.

Now, cystin and other aminoacids, such as lysin and trypto-

phan, on the basis of researches made by ABDERHALDEN, WILLCOCKS, HOPKINS, OSBORNE and MENDEL, cannot be substituted in the diet of young organisms which are in rapid growth as the organism has not the power of forming them by synthesis from other aminoacids.

In order to furnish a quantity of indispensable aminoacids (such as cystin) equivalent to that of human milk, it would be necessary to give doses of milk so great that they would exceed the limit of tolerance towards proteins and fats. It is probable that only children furnished with a particularly high limit of tolerance succeed in covering their needs in indispensable aminoacids; whilst others find themselves in partial lack of them.

At present, in Italy, COCCHI has proposed a method by means of which we can reduce the content of casein in cow's milk and increase its content of lactalbumin. This casein-reduced milk, enriched with albumin is now prepared industrially as dry milk. But it can as well be prepared in every clinic or institution for infants.

With this food we obtain generally a modification in the curve of weight from a horizontal curve to regular and constant increase, with a return to a horizontal curve as soon as the addition of lactalbumin is suspended. The nitrogen balance, which was level or negative, becomes positive with figures of retention very near to those of the breast-fed infant, as if the subject in examination had presented a real «specific dearth of nitrogen» or better of particular nitrogen products indispensable for the formation of the nucleus and for cellular multiplication.

This food already renders valuable service in the technic of alimentation, only in some cases the number of «stools» increases and symptoms of fat intolerance appear. Then one tends to reduce the fat content of the food.

But we know that the need of fats in the infant is high. In mother's milk they represent about 50 % of the nutritive value of the whole. If an adult weighing sixty kilograms should consume a quantity of fat corresponding to that of an infant of six kg. he ought to consume about 200 gr. of butter a day.

Now the substitution of fats by carbo-hydrates (sugar and starch) as is habitually practised in artificial feeding is, in all probability, the cause of some of the various inconveniences in unnatural nursing, such as the scarcity of real adipose tissue, succulence of the subcutaneous tissue, hydrolability, impaired immunity towards various infections etc.

On the other hand it is indubitable that the quantity of fat, which would be necessary to avoid these inconveniences, is less well tolerated in cow's milk than in human milk. In spite of the fact that cow's milk by dilution becomes poor in fats, it very frequently gives rise to disturbances of nutrition in the course of which the alimentary test shows us that the limit of tolerance is particularly reduced in regard to the fats.

If we consider the reasons for this diversity, we must bear in mind

1) the *different composition of the fatty mixture*, richer in trio-leine (with low melting point) in human milk.

2) the *correlation* between fats, carbo-hydrates and proteins in cow's milk which is considerably different from human milk.

My researches in this regard have induced me to propose a food in which the fatty mixture contained in cow's milk is partially replaced by olive oil. To produce an emulsion of this fatty mixture (whose constants and melting point are nearer to those of human milk) we use the method, which CZERNY and KLEIN-SCHMIDT advise for their butter-starch food.

The utilization of fats with oil-starch food reaches 92—96 % whilst with butter-starch food we obtain about 77—82 %, by comparing the same subjects. Infants so fed generally have discharges that are constipated, they form in a short time a good subcutaneous adipose tissue, the skin acquires a characteristic brownish colour and the teguments on the whole appear turgid, elastic and slightly oily to the touch. It has been possible to feed some children in this way from their first month to the twelfth without any inconvenience, and with excellent resistance against the slight infections of the upper respiratory tract, of the skin and of the urinary passages, which afflict a good number of children that are fed otherwise.

A large experience of fatty alimentation which has been acquired, not only in my Clinic, but also in other Italian Institutions for infants, reveals with a certain frequency manifestations of seborrhea and dry eczema of the face etc. which can be avoided by supplying a vehicle of B-vitamin.

This has led to experiments in the course of which I was able to show in 1924 that white rats, fed with an abundance of fats (rich or deprived of the fatsoluble factors A and D) and dearth of the complex factor B (B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub>) are liable to special cutaneous alterations characterized by the loss of hair, which appears oily and leaves infiltrated and exuding skin surfaces with characteristic histological changes.

These alterations can be regularly prevented and rapidly cured by supplying a vehicle of B complex, as for instance, an extract of bran.

We maintain, on the basis of our reseraches, that the factor B, which seems to preserve the integrity of the skin in our experimental animals, exercises this action through an important influence on the metabolism of fats; since animals, which are given a defective diet, deprived of B, but also of fats, are not subject to the cutaneous alterations which I have just described.

The infant, which receives in cow's milk a food originally poor in factor B, and still more impoverished after heat sterilization, finds itself partially lacking a factor important for the tolerance of fats and for the integrity of its integuments.

All this is demonstrated in my publications of 1924 and is precedent to the important but later researches of GOLDBERGER (1925) on the »pellagra-preventing factor» and the recent communications of GYÖRGY on his »Hautfaktor».

Certainly a good vehicle of B-vitamin, reliable and well tolerated by infants, is not yet easily available and in the solution of this problem we see a conspicuous part of success in artificial feeding.

I have wished simply to bring to mind a series of Italian studies which tend to modify the protein-complex and the fatty mixture of cow's milk destined for the feeding of infants, so as to prevent the partial lack of some aminoacids (principally cystin), the

partial lack of fats (and therefore of lipoids and of fatsoluble vitamins) and the lack of the complex factor B in order to reach a decided improvement in the results of the difficult task of feeding infants with cow's milk.

Dr. **HARALD BOCK**, Berlin.

Herr ALLARIA und Herr LEREBOULLET haben uns gezeigt, auf welchen Wegen man der Bevölkerung eine einwandfreie Milch liefern kann. Aus dem Referate von Herrn PETTERSON haben wir ersehen, welche Bedeutung die Verunreinigung der Milch mit Tuberkelbacillen und anderen Keimen hat. Herr BESSAU hat uns besonders auf die Bedeutung des Bact. Coli in Milch aufmerksam gemacht, und zwar in dem Sinne, dass die Zersetzung der Milch von geringerer Wichtigkeit ist, als gerade die Fütterung lebender Coli-Bacillen.

Nun hat Herr LEREBOULLET selbst in Verbindung mit der Milchvorbereitung nach *Stassano* auf die Möglichkeit nachträglicher Verunreinigung im Hause des Verbrauchers hingewiesen. Wir wissen, wie ungeheuer leicht Milch mit Bact. Coli verunreinigt werden kann, und wie schnell sich Bact. Coli in nicht gekühlter Milch vermehren kann. Es sei nochmals auf die besonders gefährliche Phase hingewiesen, in der Milch noch keine Zersetzung aufweist, aber schon massenhaft lebende Coli Bac. enthält.

Die nachträgliche Verunreinigung der Milch durch Saprophyten und besonders durch Bact. Coli braucht nicht so stark zu sein, dass der Genuss der Milch für Schulkinder und Kleinkinder gefährlich wird. Aber für die Ernährung von Säuglingen darf diese Gefahr auf keinen Fall unterschätzt zu werden. Eine nach *Stassano* vorbereitete Milch vor dem weiteren Genuss nochmals zu erhitzen, ist auch nicht im Sinn der Herren Referenten, da hierdurch das Vitamin C geschädigt würde.

Aus diesen Gründen empfehlen wir — und zwar besonders für wärmere Jahreszeiten und Klimaten — für die Säuglingsernährung den Weg, der sich in deutschen Milchküchen bewährt hat, nämlich die mit allen Zusätzen fertig bereitete Säuglingsnahrung in Einzelportionen abzumessen und zu sterilisieren. Eine einmal geöffnete Flasche gelangt sofort zum Verbrauch; übrig bleibende

Reste dürfen für Säuglinge nicht weiter verwendet werden. Das Verfahren ist leider umständlicher. Daher wäre es auch zweckmässig, von Rohmilch auszugehen, und die Milch unmittelbar vor dem Genuss zu sterilisieren.

Für die Versorgung der Bevölkerung mit Milch ausser für Säuglingsernährung kommt der beschriebenen Methode von Stassano zweifellos eine grosse Bedeutung zu. Für zweifelhaft halte ich, ob der Gefahr nachträglicher Verunreinigung für Säuglinge durch Aufklärung der Mütter genügend begegnet werden kann, wie Herr LEREBoullet annimmt. Eine andere Möglichkeit wäre allerdings, die Milch nach Stassano vorzubereiten, und für den besonderen Zweck der Säuglingsernährung auf kleine Flaschen abzufüllen, welche einer oder zwei Mahlzeiten entsprechen.

Dr. **WILBURT C. DAVISON**, Durham N. C., U. S. A.

The preceding speakers have admirably answered three of the four questions raised by this subject, namely: 1) What diseases are milk-borne? 2) How frequent are outbreaks of milk-borne diseases? and 3) What is being done to reduce this frequency? However, aside from advising that the present prophylactic methods be more widely used, no adequate answer has been presented to the fourth question of what can be done to make the milk supply absolutely safe. Before attempting this fourth hurdle, I wish to ask Professor PETERSSON two questions: 1) Whether the infrequency of *Brucella* infections reported among children may not be due to failure to recognise them, for in North Carolina, Dr. McBRYDE, who is investigating this disease, has found more cases among children than in adults; and 2) were the milk-borne dysentery epidemics reported in Sweden dysentery or paratyphoid fever, for with dysentery, the milk more usually is infected in the home, than in a dairy. Also, may I ask Professor BESSAU, whether there is any proof that the bifidus-flora is advantageous, and that saprophytic colon bacilli in milk are responsible for intestinal inflammation in children, or for the organisms found in the upper intestines of children suffering from diarrhoea? Is it not just as likely that

this *B. coli* implantation may be caused by the accumulation of undigested and unabsorbed food in the upper intestine due to a reduction of pancreatic enzyme secretion, and a secondary upward migration of *B. coli* from the lower bowel?

Raw milk, even that officially certified, has been wisely condemned. The importance of dairy inspections, tuberculin tests, and pasturization has been stressed. Professor ALLARÍA and Professor LEREBoullet have recommended stassanization. However, the high cost of the resulting milk almost precludes its use by the very poor. No milk supply can be absolutely safe unless its benefits are available to everyone, and everywhere. Furthermore, in spite of all the prophylactic methods previously advocated, milk can be infected in the home, through careless handling. A few dysentery bacilli on the mother's or nurse's fingers, or on flies' legs, can produce, through milk, fatal infections in infants. There is evidence also that colon bacilli in the duodenum may cause diarrhoea. Not only a sterile milk is needed, but also one that contains enough harmless antiseptic to keep it sterile in the home, and upper intestine.

I believe that the universal use of evaporated (unsweetened whole) milk, which is sterile, with the addition of lactic acid, which is an antiseptic, is the solution. Powdered lactic acid milk is too expensive. This tin of evaporated (unsweetened, whole) milk, mixed with an equal amount of water, and two teaspoonsful of lactic acid makes one quart of absolutely safe whole lactic acid evaporated milk, and costs sixpence and one farthing, while the same quantity of a fair grade of fresh milk costs eightpence, and the best grade one shilling and twopence, neither of which is absolutely safe. Before being fed to infants, additional carbohydrate, preferably molasses because of its 0.006 % iron content, may be added to all types of whole milk.

Infant foods should be judged by at least five criteria, all of which whole lactic acid evaporated milk satisfies:

1. *Digestibility*: Infants thrive on whole lactic acid evaporated milk at least as well as they do on breast milk. The incidence of diarrhoea, vomiting, and bacillary dysentery is lower in infants fed with lactic acid milk mixtures than in those receiv-



ing any other food, including breast milk. Dr. MARRIOTT, who introduced whole lactic acid evaporated milk, and others, have used this feeding for several years, and we have employed it for the past year.

2. *Safety of Source.* The evaporation process of the whole lactic acid evaporated milk removes the risk of tuberculosis, Brucella infections (undulant or Malta Fever), diphtheria, typhoid and paratyphoid fevers, scarlet fever, septic or streptococcus sore throat, and other diseases which can be spread from a dairy.

3. *Safety in Home Handling:* The demonstration, by Dr. ROTHY, that dysentery, typhoid and paratyphoid bacilli, when added in large amounts to whole lactic acid milk, are destroyed rapidly, is an indication of bactericidal power which no other form of infant feeding possesses. The anti-bacterial or lysozyme strength of breast milk is weak in comparison. Sweet milk mixtures, even when boiled in the nursing bottle, can be infected by the mother's hands while attaching the nipple; lactic acid evaporated milk, because of its bactericidal activity, cannot readily be contaminated.

4. *Cheapness:* Whole lactic acid evaporated milk, is cheaper than practically all other foods; it costs only one half the price of the best grade of fresh milk, and three quarters that of a fair grade.

5. *Universal obtainability:* Whole lactic acid evaporated milk is obtainable everywhere.

The only theoretical objections to whole lactic acid evaporated milk are that the vitamins are destroyed, and that the taste is different. However, all children between the ages of two months and three years, regardless of their type of feeding, should receive daily two to four tablespoonsful of tomato (or orange) juice to prevent scurvy, and two to four teaspoonsful of cod liver oil to prevent rickets. Some infants dislike whole lactic acid evaporated milk, especially those who previously have been fed with very sweet mixtures, but always, if the physician and mother co-operate, this difficulty can be overcome. In fact later, many of these same children, after they have become accustomed to whole lactic acid evaporated milk, refuse to

drink sweet milk — a consummation much to be desired. The addition of flavouring extracts, such as chocolate syrup or cocoa, will offset the difficulty of taste, especially for older children and adults.

#### **Conclusion.**

The incidence of milk-borne diseases has been greatly diminished by the prophylactic measures which have been advocated up to the present, but outbreaks still occur, and in addition, the expense of enforcing these sanitary procedures has increased the cost of milk. The use of evaporated milk insures a safe sterilized product, and if the bacteriacidal action of lactic acid is added, the risk of milk-borne diseases is reduced to zero.

#### **Free Discussion:**

Dr. H. P. WRIGHT, Montreal.

I did not know that I was to be called upon to speak to-day and after the thorough discussion of the whole subject by the previous speakers there seems very little reason why I should impose myself upon your patience, and I will only crave your indulgence for a few moments.

In Montreal we are not particularly concerned with the spread of disease through impure milk as it is practically all pasteurized, and in addition boiled for 3—5 minutes when given to infants under two years of age. Pasteurized milk is safer milk than raw milk but that it is not absolutely safe milk was proved to us some years ago in Montreal when we suffered from a milk-borne epidemic of typhoid fever. This epidemic occurred only among people supplied by a certain dairy, and on investigation it was discovered that one of the men who was intimately associated with the pasteurizing process was a typhoid carrier. Our experts were satisfied that he was the source of the epidemic and subsequent events seemed to justify that conclusion.

Any physician who sees many infants and small children in practice must be impressed by the large number of cases of unexplained fever or what in the army we were fond of calling «P.U.O.» Dr. L. J. RHEA, of the Children's Memorial Hospital, Montreal, has been wondering if some of these cases may be caused by brucella infection, as he believes it is much more commonly present than is generally suspected. Of course this organism is usually destroyed by pasteurization of milk but as we still have a small percentage of children on raw milk he believes it is a problem that is worthy of investigation. He therefore proposes during the coming year to have routine agglutination tests performed. We will await the

result of his investigation with interest and in the meantime I only mention the matter because I believe it is a problem which might advantageously be investigated in other places.

Finally I should like to give some support to Dr. WILBURT DAVISON's plan for the more general use of evaporated milk. As he has said this is a sterile milk and also possesses the attributes of being both cheap and readily accessible — two most important features to consider in connexion with any milk supply. Whether one uses boiled milk or evaporated milk seems to me immaterial as in both cases, some anti-scorbutic is employed — in our country, as a rule, either orange juice or tomato juice. Also irrespective of whether the milk is boiled or not, extra amounts of vitamin D in some form are always supplied. Evaporated milk is simply condensed whole milk. The addition of an equal amount of boiled water immediately reconverts it into whole milk. Could anything be simpler for the physician accustomed to prescribe formulae made up from whole milk? Of course, we all generally have a prejudice against using so-called «tinned food» but I maintain that this is a day and generation, when prejudices must be overcome and if a food has by experience been proved to be good it should not be condemned for this reason.

Prof. Dr. J. v. DUZÁR, Pécs, Hungary.

Es ist seit Jahren üblich geworden, jungen, frühgeborenen und minderwertigen Säuglingen, wenn sie bei Frauenmilchernährung dyspeptische Störungen haben, Eiweisspräparate als Zufütterung zu verabreichen, wie etwa Nutrose, Larosan, Plasmon, Caphosein.

All diese bisher angewandten Eiweisspräparate werden meines Wissens aus der reifen Kuhmilch hergestellt. Es ist aber in der letzten Zeit oft und nachdrücklich darauf hingewiesen worden, dass einer der grössten Nachteile der künstlichen Ernährung auf die dem Säuglingsorganismus nicht angepasste Zusammensetzung des Kuhmilcheiweisses zurückzuführen sei.

Das Gesetz des Minimums gilt vor allem für den wachsenden Organismus. Wenn eine vom Körper nicht syntetisierbare Aminosäure in der Nahrung des Säuglings fehlt, so kann Körpereiwiss nicht aufgebaut werden — und das verfütterte Eiweiss wird verbrannt. Auf Grund von vielen Untersuchungen scheint es festzustehen, dass der Aminosäuregehalt des Albumins mit dem des Kaseins nicht identisch ist. Das Albumin hat biologisch einen viel grösseren Wert als das Kasein, da der Gehalt des Albumins viel grösser an solchen Aminosäuren ist, die vom Organismus nicht selbst gebildet werden.

Die Frauenmilch ist, wie bekannt, eine „Albuminmilch“; dagegen stellt die Kuhmilch eine „Kaseinmilch“ dar. Aus dem Kuhmilcheiweiss wird demnach ein viel kleinerer Teil im Organismus eingebaut und

eine viel grössere Menge verfällt der Verbrennung. Es versteht sich von selbst, dass es dadurch zu einer grösseren Belastung des intermediären Stoffwechsels kommt. Durch den erhöhten Eiweissabbau nimmt die Wärmeproduktion zu, es vermehren sich die saueren Eiweissabbau-produkte u.s.w., Vorgänge, die in der Pathogenese der Toxikose eine sehr grosse Bedeutung haben und durch erhöhte Wärme- und Wasserabgabe, sowie durch vermehrte Ausscheidung von stickstoffhaltigen Substanzen ausgeglichen werden müssen.

Auf Grund solcher Erwägungen haben wir zusammen mit Herrn GROH, Professor der Chemie zu Budapest, aus der Vormilch der Kuh (Colostrum) ein vollkommen gereinigtes, trockenes, geruchloses und schmackhaftes Präparat hergestellt, welches nur die Albumin- und, in ganz geringer Menge, die Globulinfraktion des Kuhmilcheiweisses enthält, und nach dem Gesagten für den Säuglingsorganismus von höherem Wert und viel harmloser zu sein scheint.

Nach der von uns ausgearbeiteten Methode lässt sich die Vormilch selbst aus grosser Entfernung und in grossen Mengen einwandfrei und ohne jede Zersetzung transportieren. Ausserdem nimmt das Herstellungsverfahren des Präparates auf den hohen Immunkörpergehalt der Vormilch auch Rücksicht.

Wie es mir gestern von Herrn Prof. BESSAU freundlicherweise mitgeteilt wurde, hat ihn die prinzipiell wichtige Frage der Albumin-ernährung seit längerer Zeit beschäftigt. Vielleicht könnte das neue Präparat für die weiteren Versuche verwendet werden. Unsere bisherigen Resultate sind sehr befriedigend.

Das neue Eiweisspräparat wurde auch bei 1200 gr schweren Früh-geborenen mit Erfolg und selbst in grossen Dosen ohne die kleinste Störung verabreicht.

Prof. G. MOURIQUAND, LYON. *Les états de précaréence liés au déséquilibre lacté.*

Les recherches que nous avons poursuivies depuis 1913, avec E. WEILL puis avec de nombreux collaborateurs, sur les maladies par carence nous ont permis, d'établir progressivement les «phases» cliniques de ces affections.

Elles sont dues, comme nous l'avons indiqué, non à l'infection, à l'intoxication ou l'autointoxication classiques, mais au manque, à la carence (de carere: manquer) dans la ration d'une ou de plusieurs substances (vitamines ou autres) indispensables à doses minimales, à l'équilibre nutritif et — chez les organismes jeunes — à la croissance. La notion de carence est donc proche de celle de qualité et d'équilibre alimentaire et même tend à se confondre avec elle.

Elle a été surtout précisée par les recherches expérimentales poursuivies en divers pays sur les avitaminoses (dont la bibliographie actuelle est considérable) et les effets du déséquilibre alimentaire.

Ces recherches sont propres à éclairer de façon indirecte ou directe les troubles relevant du déséquilibre lacté.

Les organismes jeunes — le nourrisson en particulier — offrent à ce point de vue un terrain de choix.

1°) parce que — étant donné l'activité de leur croissance — ils sont plus que tout autre sensibles au déséquilibre alimentaire;

2°) parce que leur alimentation est le plus souvent réduite à un seul aliment, *le lait*.

Alors que plus tard la quantité et la qualité alimentaires seront obtenues par la réunion d'aliments divers, empruntés à tous les règnes, le lait, aliment unique doit apporter à lui seul, à l'organisme en développement, cette quantité et cette qualité, dont l'étroite union assure seule l'équilibre nutritif indispensable.

Cette croissance qui est aussi un «surmenage» cellulaire explique la sensibilité des organismes jeunes aux facteurs de carence.

L'expérimentation directe par le lait, donné à divers animaux, est assez décevante et ne conduit pas à des conclusions précises. Nous n'y insisterons pas.

Par contre les études cliniques et expérimentales, comparées, poursuivies à l'aide de régimes carencés, de composition précise, éclaire par surcroît, le rôle du déséquilibre lacté et les différentes manifestations cliniques qu'il détermine.

Il importe pour aborder cette étude qui doit aboutir à des conclusions pratiques, de spécifier par quels stades cliniques passent les diverses maladies par carence. Si nous considérons celles d'entre elles qui sont les mieux différenciées cliniquement et expérimentalement nous voyons qu'elles se présentent au médecin sous les principaux aspects suivants:

1°) *États de carence affirmée:*

A ce stade se manifeste nettement la Xérophtalmie dans la carence A; le Syndrome béribérique dans la carence B; le Scorbut dans la carence C; le Rachitisme dans la carence D.

Mais il est assez rare (au moins pour la carence A- B- et même C-) de voir chez nous, ces carences parvenir au stade «affirmé» avec leur séméiologie précise et pour ainsi dire «pathognomonique».

Par contre, comme nous l'avons depuis longtemps montré, les troubles dystrophiques ne dépassent pas le plus souvent l'état de précarence.

2°) *États de précarence:*

Ces états ne peuvent être diagnostiqués que par une recherche attentive des signes frustes, et souvent ces signes eux-mêmes peuvent

manquer d'où la division suivante que nous proposons des états de précarence:

- a) états de précarence à signes frustes;
- b) états de précarence asymptomatiques ou «dystrophies inapparentes».<sup>1</sup>

*États de précarence et déséquilibre lacté.*

a) *États de précarence à signes frustes.*<sup>2</sup> Ils relèvent le plus suivent d'une carence incomplète portant sur telle ou telle substance minimale, ou d'une carence insuffisamment prolongée pour produire des signes affirmés.

*Précarence A:* A côté de la Xérophtalmie produite par la carence du lait en vitamine A (lait écrémé: travaux de O. BLOCH; en France MOURIQUAND etc.) existent des états de précarence A.

Ces états de précarence A. sont impossible à diagnostiquer sans une technique spéciale.

Nous avons personnellement montré avec M. J. ROLLET et Mme CHAIX qu'il est possible de révéler les lésions oculaires non seulement chez le rat, mais chez le nourrisson, par le biomicroscope avec éclairage à fente de GULLSTRAND, des semaines avant que les signes cliniques classiques apparaissent.<sup>3</sup>

*Précarence B:* L'étude des signes frustes de l'avitaminose B ne peut être poursuivie avec précision et certitude que dans les pays où règne le béribéri affirmé. Cependant certains troubles nerveux (insomnie, agitation, raideur de la nuque etc.) peuvent faire penser à l'avitaminose B. (RIBADEAU-DUMAS).

Chez les sujets par ailleurs carencés en d'autres vitamines (laits modifiés, stérilisés, longtemps conservés etc.) enfants (au sein) de mère recevant une alimentation uniforme à prédominance de pâtes ou farineux etc. certains troubles de croissance paraissent rattachables à la précarence B.

*Précarence C:* Dans ce cadre entrent tous les signes des «pré-scorbut» classiques bien décrits récemment par P. BERTOYE (Congrès de Strasbourg *ibid.*) anémies, œdèmes, troubles digestifs, douleurs, troubles de croissance, tests radiologiques etc.) desquels nous ne pouvons insister ici. Les laits stérilisés, modifiés et conservés en sont chez le nourrisson, les facteurs essentiels.

<sup>1</sup> G. MOURIQUAND: Les Dystrophies inapparentes: Académie de médecine 14 Octobre 1930. Presse Médicale 19 Septembre 1931.

<sup>2</sup> Voir l'excellente étude de P. BERTOYE, 7<sup>e</sup> Congrès de Pédiatrie de Langue Française: Strasbourg 5, 7 Octobre 1930.

<sup>3</sup> G. MOURIQUAND, J. ROLLET et Mme CHAIX: Précarence et Avitaminose A. Paris Médical 1930, Page 419, 425.

*Précarence D:* Elle se caractérise par les signes frustes du rachitisme ou par tout autre signes d'inassimilation calcique<sup>1</sup>, en particulier chez nombre d'enfants soumis à des laits modifiés, conservés (mais qui échappent à la carence C) par l'emploi du jus frais.

Souvent seule la radiographie des régions justacépiphysaires pourra faire affirmer cette dystrophie osseuse fruste.

Comme SCHABAD l'a montré, ces troubles osseux « minima » seraient précédés pendant des mois par une abondante débacle calcique (surtout fécale) qui serait la première manifestation de la dystrophie.

b) *Précarence et dystrophies inapparentes.*

Nous avons montré qu'à côté des états de carence affirmée, des précarences frustes, existent des dystrophies inapparentes, liées au déséquilibre alimentaire.

Dans ces états aucun signe même fruste, ne peut être révélé (avec nos moyens d'investigation actuels tout au moins). Cette dystrophie demeure « inapparente » si elle ne rencontre pas un « facteur de révélation ».

On peut affirmer que beaucoup de nourrissons, apparemment sains (parfois primés dans les Concours de bébés) sont en état de « dystrophie inapparente », de déséquilibre nutritif latent.

En ce qui concerne l'avitaminose A inapparente, il peut suffire d'un léger traumatisme, d'une légère infection pour révéler la dystrophie oculaire. En ce qui concerne l'avitaminose B, nous avons montré en nous appuyant en particulier sur les cas de JOSÉ ALBERT (de Manille) que le nourrisson d'une mère soumise à un régime carencé (riz décortiqué) peut manifester son beribéri avant sa mère qui peut rester longtemps encore à l'état de dystrophie inapparente, la révélation de cette dystrophie se faisant par la nutrition, plus sensible aux facteurs de déséquilibre, de son nourrisson.

Les faits apportés par HESS démontrant que l'infection (grippale dans ce cas) peut faire passer la *dystrophie scorbutique* du stade inapparent au stade manifeste.

La plupart des enfants soumis à l'allaitement artificiel ne présentent pas de rachitisme même fruste; mais la carence solaire, l'infection, les troubles digestifs, la croissance trop rapide etc. peuvent devenir des « facteurs de révélation » qui déclanchent ce rachitisme avec sa séméiologie fruste et affirmée.

Nombre de prématurés sont en état de dystrophie inapparente (portant sur leur fer, leur Ca, leurs vitamines etc.) que peut mettre en évidence un ou plusieurs facteurs de révélation envisagés ci-dessus.

<sup>1</sup> G. MOURIQUAND & LEULIER: Le Métabolisme et les fixateurs du Calcium chez l'enfant. Rapport au Congrès Français de Médecine XXI<sup>e</sup> Session. Liège 1930.

On voit par ces quelques exemples, que nous ne pouvons qu'indiquer ici, combien il importe de veiller à l'équilibre lacté<sup>1</sup>, si l'on veut assurer physiologiquement l'équilibre nutritif du nourrisson.

En pratique seul l'allaitement naturel, par l'aliment «équilibré» type, spécifique qu'est le lait de femme écartera avec certitude les états de carence ou de précaréance liés au déséquilibre lacté. En son absence l'adonction des diverses vitamines à l'allaitement artificiel, surtout carencé, s'imposera.

Prof. C. NOEGGERATH, Freiburg i. Br.: Das vorliegende Thema wurde bekanntlich in der Absicht gewählt, die Regierungen bei ihrer gesetzgebenden Tätigkeit auf die Notwendigkeit der Mithilfe der Kinderärzte hinzuweisen. Dies erklärt wohl, warum in den Referaten die bakterielle Seite der Frage so gut wie ausschliesslich zu Worte gekommen ist. Aber daneben sind doch auch noch andere —weiter unten zu besprechende — Teilfragen offensichtlich ebenso wichtig und für die Behörden beachtenswert.

Zur *Bakteriologie* kurz folgendes: Die Anfrage an Herrn BESSAU, ob es denn wirklich bewiesen sei, dass Colikeime bei Säuglingen Darm-erkrankungen erzeugen können, möchte ich für Herrn BESSAU beantworten, da er schon abwesend ist; ich darf dies, da meines Wissens die ersten beweisenden Beobachtungen aus meiner Klinik stammen: Ich liess aus bestimmten theoretischen Voraussetzungen heraus MERTZ<sup>2</sup> dystrophische Säuglinge in therapeutischer Absicht mit einem besonders potenten Colistamm (NISSLES Mutaflor) füttern. Bedauerlicherweise führte dies in zwei von den behandelten Fällen zu echten ruhrähnlichen Enteritiden. Hierauf wurden die Versuche in dieser Form natürlich abgebrochen.

Damit ist der gewünschte Beweis der Colipathogenität an sich natürlich geliefert. Bedeutsamvoll scheinen mir die Beobachtungen BESSAUS: er fand ja den «Dyspepsiecoli Adams» nur in den Stühlen der erkrankten Kinder, nicht aber unter den Colikeimen der verfütterten Milchen. Das spricht doch sehr dafür, dass diese «Halbparasiten» erst unter den besonderen Bedingungen der krankheitsbereiten Schleimhaut ihre gefährliche Form annehmen; ein Hinweis auf die Bedeutung des konstitutionellen Momentes der Krankheitsbereitschaft, wie ich es in meinem Wiener Referat<sup>3</sup> für den ähnlichen Fall der Pyurien nachgewiesen habe.

Ferner muss ich darauf hinweisen, dass die krankheitserregende

<sup>1</sup> La même question du d'équilibre lacté se pose en ce qui concerne l'athrepsie liée à l'hypoalimentation déséquilibrée.

G. MOURIQUAND: Rapport au Congrès français de Pédiatrie, 1926. Paris.

<sup>2</sup> Monatsschr. f. Kinderhkd. 78, 401, 1920.

<sup>3</sup> Monatsschr. f. Kinderhkd. 56, 4 ff., 1933.



Bedeutung der bakteriellen Verunreinigung der Milch auch noch weiter Grenzen hat, die — bei aller Wichtigkeit der Keime in der Praxis — vor einer Überwertung der rein bakteriologischen Betrachtungsweise schützen sollten: Das grosse Experiment des Krieges hat uns gelehrt, dass derartig verunreinigte Milch keine wesentliche Gefahrenquelle für die Säuglinge bedeuten muss (s. hierzu z. B. RIETSCHEL). Allerdings handelte es sich damals um *sauergewordene* Milchen; so lange sie noch nicht sauer geworden ist — so möchte ich BESSAUS Befunde deuten — kann sie offenbar gefährlich werden. Bekanntlich bedarf ja der Coli-keim zwar einer leicht sauren Reaktion zu seiner Entwicklung, wird sie aber deutlich überschritten, so wird sie gehemmt.

Für die Praxis ergibt sich hieraus natürlich die Notwendigkeit der Darreichung einer irgendwie keimarm gemachten Milch.

Das führt zur *Pasteurisierungsfrage*: Die gewichtigsten Gründe wenigstens, die man früher gegen die Pasteurisierung und namentlich das nachherige nochmalige Aufkochen der Milch anführte, sind doch heute hinfällig. Das muss klar gesagt werden; denn wie haben gelernt die hierdurch erzeugte Denaturalisierung der Milch durch schon früh einsetzende Zugaben (Obstsäfte, Beikost, rachitisverhindernde Stoffe oder Massnahmen usw.) praktisch zum mindesten weitgehend wieder gut zu machen. Dies gilt natürlich auch für die Abwehr der von ROHMER soeben geschilderten präskorbutischen Zustände, die wir in Deutschland schon seit mehreren Jahren als *dysergische* bezeichnen.

Dass man aber auf diese Weise erstaunlich *gute Erfolge* erzielen kann, dafür mögen ein paar Zahlen aus meiner eigenen Arbeitsstätte sprechen: Als ich im Jahre 1913 die Klinik in Freiburg übernahm, betrug in dieser Stadt die Säuglingssterblichkeit zwischen 9 und 10%. Heute ist sie — wie fast überall in Deutschland — wesentlich und zwar auf 4—5 % gesunken. In den beiden der Klinik angegliederten Säuglingsheimen betrug sie in den letzten Jahren sogar nur 0— $\frac{1}{2}$  %. All dies ist doch nur so zu erklären, dass die — im übrigen im engsten Zusammenhang mit der Klinik arbeitende — Säuglingsfürsorge praktisch alle in der Stadt geborenen Säuglinge erfasst. Gewiss hat dies auch zu einer Zunahme der Ernährung mit Muttermilch geführt. So gut wie alle Säuglinge werden aber früher oder später mit pasteurisierter und dann noch gekochter Milch gefüttert.

Für die *Behörden* kommt es also darauf an, die Ernährungs-vorschriften — ebenso wie übrigens auch die Pflegevorschriften — ebenso genau zu beachten und ihre Kenntnis zu verbreiten, wie die bakteriologisch-hygienischen im engeren Sinne; hierbei sollten sie sich der Mithilfe der Kinderärzte versichern.

Prof. L. SPOLVERINI, Roma, illustra quanto ha fatto la città di Roma per l'approvvigionamento e la distribuzione del latte vaccino.

Premesso che la bonifica dei terreni, che sta compiendo il governo nazionale, ha grandemente facilitato lo sviluppo e l'impianto nell'Agro romano di numerose aziende per la produzione del latte regolate secondo i dettami scientifici, l'O. dimostra come questo latte dopo la mungitura venga subito refrigerato e trasportato alla centrale del latte recentemente istituita in città. Quivi previa centrifugazione a scopo di depurarlo, viene sottoposto alla pasteurizzazione a 65 centigradi, indi nuovamente raffreddato ed infine automaticamente messo in bottiglie già sterilizzate, e chiuse con speciali capsule portante la data del giorno.

Tutto il latte introdotto in Roma per la consumazione deve, secondo i regolamenti, essere senz'altro portato alla centrale, nè può essere distribuito e venduto ai privati altro che in bottiglie come sopra si è accennato.

In tale modo la città di Roma ha recentemente provveduto in maniera adeguata all'approvvigionamento del latte pei suoi cittadini. L'O. infine si associa a quanto ha detto il Prof. NOEGERRATH, ed insiste sul fatto che i disturbi provocati dal latte vaccino sul bambino lattante sono dovuti più che altro all'eccesso di caseina in esso contenuta; or bene conviene tenere presente che le micelle della caseina del latte vaccino sono assai più grosse e molto meno disperse di quelle del latte di donne a causa in questo ultimo della maggiore quantità di latto albumine, rappresentante il colloide protettivo della caseina.

E per tanto l'O. avendo aggiunto al latte vaccino un colloide protettivo della caseina (gomma arabica in soluzione acquosa) ed avendo eseguito numerose ricerche sia di laboratorio e sia cliniche ha potuto dimostrare che con tale aggiunte la digestione del latte vaccino da parte del bambino lattante si compie in maniera molto più regolare e così pure il suo accrescimento, senza la contemporanea presenza degli abituali disturbi della nutrizione, venendo soprattutto eliminata o comunque anai ridotte la possibilità della dispepsia semplice od albuminosa.

Prof. I. JUNDELL, Stockholm.

Schon vor ca. zwanzig Jahren begann ich Untersuchungen über die Möglichkeit bezw. die Vorteile, Säuglinge mit viel geringeren Milchmengen zu ernähren, als es bis dann geschah. Ich fand, dass es möglich war, schon vom Anfang des zweiten Lebenshalbjahres mit *gemischter Kost* zu beginnen, worunter ich eine Kost verstand, welche nebst 300 oder 400 oder 500 cem Milch pro Tag und gewöhnlichen Kohlenhydraten auch Fisch, Fleisch, Ei, verschiedenste Gemüse und Früchte enthielt. Ich konnte zeigen, dass diese Kost nicht nur eine ausgezeichnete Normalnahrung war, sondern dass sie ausserdem in hohem Maasse *rachitisvorbeugend* wirkte und dass sie dazu in gewissen Fällen sogar schwerer Ernährungsstörung als ein beinahe spezifisches Heilmittel wirkte. (Vergl. Verhandl. des I. Nord. Congresses für Pädiatrie und

Hygiea 1921 sowie Acta paed. Vol. I, 1921, und vol. III, 1924). Ich bin also sicher nicht ein principieller Gegner gegen Reduktion der Milchmengen im Säuglingsalter. Trotzdem glaube ich, dass die von einigen Pädiatern später befürwortete Diätregel, vom Anfang des zweiten Lebenshalbjahres 500 ccm Milch nicht zu überschreiten, dabei aber Kohlenhydrate, Früchte und Gemüse zuzugeben, doch nicht unreserviert angenommen werden darf als eine *allgemeine, volksthümliche, für Normalfälle geltende Ernährungsvorschrift*. Eine solche Nahrung kann defekt sein oder leicht werden (Fettmangel, Serumalbuminmangel, A-Vitaminmangel). Bis die Annahme der angedeuteten Möglichkeit *wissenschaftlich ausgeschlossen* worden ist, werde ich meine im schwedischen Publikum im ausgedehntesten Maasse benutzten Vorschriften, welche die maximale Milchmenge im ersten Lebensjahre, *bei früh einsetzender geeigneter Beikost*, ein paar Deziliter höher ansetzen, nicht ändern. Eine Änderung in dieser Hinsicht ist auch aus praktischen Gründen erst angezeigt, falls die stärkere Milchbeschränkung mit Ausfüllung des Kalorienbedarfes hauptsächlich durch Kohlenhydrate nicht nur eben so gute, sondern bessere *Gesamtresultate* ergeben würde als die freigiebigere Milchgabe, was ich bisher nicht habe finden können. Steht doch die Milch als komplettes Nahrungsmittel in einer Klasse für sich allein.

Es ist dankenswert, dass Prof. FEER die Frage bezüglich des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Butter berührt hat. Die Hygieniker haben schon vor Dezennien nachgewiesen, dass The-bacillen in der Sahne und der Butter oft angetroffen werden. Wegen Anhaftens der The-bacillen an den Milchkügelchen geschieht eine ansehnliche Konzentration dieser Bacillen in den Rahm bzw. in die Butter, wenn die Milch für Rahm- bzw. Butterbereitung behandelt wird. Ich habe mich auch seit Dezennien darüber gewundert, dass die Handbücher der Kinderheilkunde bis auf heute dieser Frage vorbeigegangen sind.

Dr. G. PETRÁNYI, Hungary.

I am glad to say that in Hungary we have no longer any trouble if the thorough pasteurisation or boiling of the milk destroys its Vitamin C content. Prof. SZENT-GYÖRGYI has produced this year from the Hungarian paprika in large amount the crystallised pure Vitamin C and so we are able in every case, if it is necessary, to add Vitamin C to the milk in small but effective quantities of the crystallised powder.

D: 1.

## **Has specific Serum of Adults any Value as a remedy against Whooping Cough?**

By Prof. I. JUNDELL, Stockholm.

In the years 1924—1925 I tried to protect infants against common infections in the upper air passages (influenza, »Grippe») by injections of maternal serum (see *Acta paed.*, Vol. V, 1926). The results were negative. 1926, in the Pædiatric Section, I made mention of some experiments (later published in *Acta paed.*, Vol. VII, 1927) to prevent whooping cough respectively to mitigate the course of this disease by treatment with serum from adult people. Altogether 23 children were treated, which certainly had been intensely exposed to whooping cough. 10 of these 23 children were, when the first serum injection was given, in the incubation respectively in the catarrhal stage of the disease. In 8 of these 10 children the whooping cough failed to appear; in 2 the disease was merely suggested. 13 children were in the beginning of the spasmodic stage, when the first serum injection was made; in almost all of these cases the disease was favourably influenced. The total quantity of serum given varied between 30 and 140 c.c. In all treated cases the course of the disease was compared with control cases, as a rule with the course of the disease in an *elder* brother or sister, who had communicated the infection to the younger, serum treated child. A difference in the effect of the serum according as the donor of the blood in childhood had gone through whooping cough or not could not be stated.

Now I will present some further experiences concerning the prevention respectively the mitigation of whooping cough by treatment with serum from adults. However, in this series the arrangement of the investigation was altered in such a manner that the persons from whom blood was taken previously were treated with 2—3 intramuscular injections of whooping cough vaccine. At intervals of 5—6 days were injected 1.25, 2.5 and 3.75 c.c. of a vaccine that had been produced by the

State Bacteriological Laboratory and contained about 1000 millions of Bordet-Gengou bacilli per ccm. The blood was taken on the 5th day after the 2nd or 3rd vaccine injection and was freed from blood corpuscles by centrifugation. The vaccinated persons never had the slightest sign of discomfort. Sometimes the serum was injected fresh, sometimes after storing for 1—2 months. By accident all donors in this series had gone through whooping cough in childhood.

Unfortunately the number of which I can give account now is much smaller than I hoped, which depends on the fact that whooping cough has been very rare in Stockholm in recent years. For this reason I can here report only 5 such serum treated cases. In all these cases the course of the disease could be observed as well in the treated as in a control child which always lived in the same room as the serum treated child during the whole observation time.

(Demonstration of diagrams.)

It seems to me that the results demonstrated in the diagrams justify the advice to re-examine. However, I emphasise that the number of cases is so small that no more far-reading conclusions are permissible. But possible re-examinations must be done so that *each treated case* constitutes a valuable link in the chain of proofs. By that, with relatively few cases, gathered from relatively few quarters, in a relatively short time it will be possible to draw conclusions. But the observations ought not to be carried out in the way generally used hitherto for the study of the value of *vaccination* against whooping cough; this way has not yet permitted sure conclusions in spite of the innumerable quantity of cases in which that method has already been used. For *the fundamental* investigations on the value of the serum treatment I would recommend the principles which — if it was possible and if I did not intend to gain some special direction — have been applied in my observations and which are indicated below.

- 1) To avoid mass treatment.
- 2) To treat only children of the first 2 years of age who have been exposed to *long-lasting* and *intense* contagion from

elder children (*elder* brothers or sisters, living in the same room during the whole disease).

3) To treat only children who still are in the *incubation* or *catarrhal* stage or in the two first days of the *spasmodic* stage of the disease.

4) To treat only if the control child surely suffers from pronounced whooping cough (in one of my observations where the elder child had very few spasmodic attacks and only rare whoops the younger child was not treated with serum and did not contract whooping cough or any other catarrhal affection; in another similar observation, where the younger child was treated with serum this child became free from symptoms; cases of this kind should not be mentioned in the near future).

5) To treat in the same epidemic some cases with serum from vaccinated blood donors, others with serum from unvaccinated donors; for preference every other case should be given serum from vaccinated and every other from unvaccinated donors. My own observations hitherto give no intimation of the relative worth of normal and specific serum.

6) To give in these fundamental observations, if possible, a total amount of serum not less than 60 c.c. to children in the first year and 80 c.c. to children in the second year; the serum is to be given subcutaneously or intramuscularly in 3 or 4 portions at intervals of 2—4—5 days, according to the length of the time when severe symptoms (the spasmodic stage) are to be feared.

7) Suitably one stores remaining quantities of specific serum for coming cases who ought to be treated with specific serum and whose treatment is hurried (at the end of the catarrhal stage or the beginning of the spasmodic stage). If a child is coming to observation soon after the first exposure one has generally time enough for the vaccination of its mother or father, who generally is the donor (2 or 3 vaccine injections at intervals of 4 days and drawing of the blood 4 days after the second and third vaccination). If the time is

too short for vaccination of a donor and if specific serum is not stored one has to use normal serum.

8) The question of substituting whole blood (eventually placental blood) for serum and the question of using dried serum and smaller quantities of serum, may be postponed, also the question of avoidance of such big serum quantities that the illness becomes entirely suppressed (compare table 3).

9) If serum from somebody else than a child's father or mother is used the serum naturally must be proved with the Wassermann reaction; that aseptic and antiseptic precautions are to be taken at the blood drawings, injections, centrifugations and at the storing of serum etc. is self-evident.

10) To avoid all different drugs (narcotics, sedatives) in the serum-treated child.

11) To note carefully the course of the disease in the serum-treated child as well as in the control child, the quantities and nature of the serum (normal or immune serum), the dates for the injections and if the donor in childhood has gone through whooping cough or not.

The total quantities of blood serum recommended for the fundamental observations will seem high to many but we must call to mind that whooping cough is one of the most common and dangerous diseases of early childhood whereas the mother's or the father's loss of 60—80 c.c. blood three times at intervals of 2—4 days (respectively more blood in fewer bleedings) generally is a negligible thing. My experience is also that no mother or father would decline blood giving if the serum treatment could lessen the danger of whooping cough in their child.

#### Discussion:

Dr. FELDMAN, London.

What was the average duration of the disease in the treated as compared with the control cases?

Prof. I. JUNDELL (Reply).

In the diagrams which I demonstrated one can read of each day the children had symptoms of whooping cough, specially each day with

spasmodic cough, farther the total daily number of typical paroxysms and the distribution of this total number in paroxysms with whoops, respectively whoops + vomiting, paroxysms with vomiting only and paroxysms without vomiting and without whoops. If we regard only the days with typical paroxysms the affection lasted 1 to 2 months. When the affection was very mild in the infecting case (the control child), it had e. g. only very few paroxysms with whoop, the secondary case was not treated with serum or it was excluded from my series, in spite of a seeming complete success of the serum treatment.

D: 2.

## Über Suction bei Croup mit einer einfachen Methode.

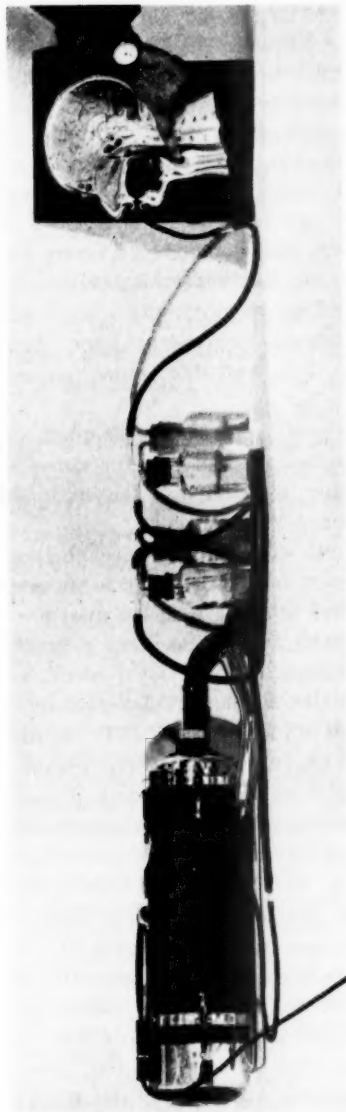
Von **HERMAN von WILLEBRAND**, Helsingfors.  
Chefarzt des Epidemiekrankenhauses, Helsingfors.

Wie ich schon früher mitgeteilt habe (1. Finska Läkarsällskapets Handlingar 1932, S. 422, 2. Acta Paediatrica 1932 Vol. XIII, S. 499), ist die Methode von LYNÄH, der Suction von Croup mit Bronchoskope und direkte Inspektion von Larynx und Trachea macht, von mir modifiziert und vereinfacht.

Ich habe mir einige metallene Katetern konstruieren lassen, die ich wie die Tube in Larynx hereinführe und Aussaugung mache. Mit dieser Methode habe ich 10 Fälle von Croup behandelt (9 gesund geworden, 1 gestorben).

Aber diese Methode hat sich unpraktisch gezeigt, warum ich die Methode noch mehr vereinfacht habe. Nachdem ich, wenn ich das nötig finde, Laryngoscopie gemacht habe, führe ich über Epiglottis und Introitus laryngis in Pharynx herein einen Gummischlauch und dieser ist an einem Elektrolux Vacuum-Cleaner angebracht. Der Gummischlauch darf nicht von ganz kleinen Kaliber sein; ich brauche einen Schlauch, der wenigstens 8 Millimeter dick ist und dessen Lumen etwa 5 Millimeter ist. Wenn das Lumen kleiner ist, wird der Schlauch leicht occludiert, trotzdem inzwischen mit Wasser durchgespült wird. Dazu ist es nötig die Saugluft durch Flaschen mit desinfizierenden Lösungen pas-





Dieses Bild zeigt wie man Assaugung mit Vacuum-Cleaner und Gummischlauche machen kann; die Ende des Gummischlauches ist in Pharynx über Introitus laryngis plziert. Um den Staubsauger nicht zu infizieren passiert die Saugluft durch zwei Flaschen mit desinfizierende Lösung. Es ist bequemer lange Gummischläuche zu haben. Gibt es viel Schleim in Trachea, ist es nötig erst Intubation zu machen und dann den Intubierten auszusaugen. Kiefersperre ist nicht auf dem Bilde zu sehen, aber immer bei Suction zu brauchen.

sieren zu lassen, damit der Vacuum-Cleaner nicht infiziert wird. Der Elektrolux Vacuum-Cleaner saugt sehr gut; die Saugkraft kan moderiert werden, wenn man den Gummischlauch mit den Fingern zusammenpresst. Diese Suction kann mehrmals wiederholt werden, und wenn ich es für nötig halte, mache ich Intubation dazu. Die Tube darf jedesmal nur sehr kurze Zeit in Larynx sein, nur einige Minuten. Das Aussaugen von Schleim und Membranen geht sehr schnell. Es ist hauptsächlich das Schleim in Trachea, das jedenfalls für kleinere Kindern die Atmung verhindert, wenn sie Membranen in Larynx haben. Und wenn es Membranen in Trachea gibt, werden diese sehr leicht wie auch die Larynxmembranen losgemacht (jene Membranen sind bei weitem nicht so fest wie Membranen an den Tonsillen angehaftet).

Giebt es Ödemen in Larynx, ist es nötig ausnahmsweise die Tube für längere Zeit zu halten. (Bei einem Maserncroup habe ich einmal die Tube 48 Stunden in Larynx liegend gehabt und in dieser Zeit Suction 6 Mal gemacht.)

Mit dieser Methode habe ich Gelegenheit gehabt nur 8 Fälle zu behandeln (Croup ist bei uns sehr selten geworden). Ein Fall, ein 3-jähriges Kind ist gestorben; bei diesem wurde von Larynx Streptococken (nicht Diphtheribacillen) gefunden. Die 7 andere sind gesund geworden.

Von einem Falle will ich etwas erzählen:

Ein 8-jähriges Mädchen, Annikki P., wurde ins Krankenhaus gebracht den 27.12.1932. Die Eltern erzählten, dass die Patientin seit zwei Wochen schon krank gewesen war, sie hatte Fieber und Schnupfen mit blutig-eitrigem Nasenfluss gehabt. Die fünf letzten Tagen war sie heiss und hatte Atemnot gehabt. Als ich das Kind sah, war ihre Zustand elend, sie war zyanotisch, hatte sehr flache Atmung und kaum fühlbare Puls. Tracheotomie zu machen war unmöglich, auch für Intubation war ich nicht geneigt. Da machte ich Suction. Die Effekte davon war ausgezeichnet. Sogleich fand ich im Munde mehrere gelbe Röhrenstückchen (Trachealabgüsse), dazu war der Gummischlauch mit Schleim voll. Das Kind atmete tief, aber jedenfalls machte ich Intubation. Gleich daher schlief das Kind ruhig. Sie bekam

70,000 I. E. Antidiphtherieserum. Suction und Intubation wurde noch drei Mal gemacht, 30/12 zum letzten Mal wobei eine grosse Membrane ausgesaugt wurde. Vom dritten Januar an hatte sie Symptome von Myocarditis, dazu bekam sie Paresen, aber wurde doch allmählich besser. Jedenfalls konnte sie am Ende März vom Krankenhaus als Konvaleszentin ausgeschrieben werden und in der Anfang von Mai konnte sie ihre Schule besuchen.

#### **Zusammenfassung:**

Diese einfache Suctions-Methode belästigt die Patienten nicht viel und wenn es ohne Intubation geht, ist es ja sehr leicht ausgeführt. Es ist eine Operation, der jeder Arzt jedenfalls als erste Hilfe ausführen kann, wenn er einen Vacuum-Cleaner mit einem Gummischlauche zu seiner Verfügung hat.

Die Operation kann mehrmals wiederholt werden. Wenn es nötig ist kann man dazu intubieren, die Tube soll aber jedesmal nur einige Minuten im Larynx liegen bleiben; ist Larynx ödematös, muss natürlich die Tube für längere Zeit im Larynx sein.

#### **Discussion:**

Dr. J. L. KOHN, New York.

At the Willard Parker Hospital in New York we have been using the suction method in the treatment of croup for over 12 years. Last year I believe about 200 cases were suctioned. Immediately upon admission, a child with croup is laryngoscoped (with a Jackson type instrument). After inspection a culture is taken and then the larynx is suctioned with a long thin metal tube. An ordinary suction motor is used. The material from the suction is trapped in a suction bottle. Any membrane, even if very small, can be seen. If necessary the suction is repeated but if it is necessary to repeat it in less than six hours an intubation is done. Since the advent of this method very few intubations have been necessary and our mortality has fallen considerably. Of course in the non-diphtheritic croup the case is different. Here we have tremendous oedema which may extend far down into the trachea. In such cases suction is done and if the patient continues to grow worse tracheotomy is performed. The mortality in these cases is higher.

We have had no chronic tube cases in the last five years. If at the end of 21 days a child cannot go without the tube a tracheotomy is done.

Dr. NEEFSON and WESTIK of the Willard Parker Hospital are about to publish the clinical features and statistical figures in a large series of cases.

D: 3.

### Masern-Studien.

Von Dr. KAROLA PAPP, Budapest.

Mitteilung aus dem Budapester Hauptstädtischen Hygienischen und Bakteriologischen Institut. Direktor: Prof. Dr. EDMUND STRÖSZNER.

#### 1. *Wie lokalisiert sich das Masernvirus im Blute der Masernkranken?*

Die Lösung dieses Problems besteht aus zwei Teilen:

##### A. *Die Zerlegung des Masernblutes in seine Bestandteile.*

Nachdem sich die Erythrocyten des Zitratblutes zu Boden gesetzt haben, heben wir das oben angesammelte Plasma mit Hilfe einer Pipette ab. (Bei Masern, sowie bei Tbc. besitzen die Erythrocyten eine ziemlich grosse Tendenz sich abzusetzen.) Die im Eisschrank aufbewahrten Eprouvetten enthalten schon nach 3—4 Stunden eine beträchtliche Menge von Plasma oberhalb der abgesetzten Erythrocyten. Das erst nach 24 Stunden beendete Absetzen der Leukocyten wird nicht abgewartet, sondern wir saugen das Plasma schon nach 3 und eventuell zum zweitenmal noch nach 6 Stunden ab. (Es besteht aus Serum, Fibrin, Leukocyten, Thrombocyten und einigen Erythrocyten mit niedrigem spezifischen Gewicht.) Sodann centrifugieren wir bei 1000 Tourenzahl, wobei sich die Leukocyten zu Boden setzen, und pipettieren das oben angesammelte Plasma ab. (Dieses besteht nunmehr aus Serum, Fibrin und Thrombocyten.)

Nachher wird wieder centrifugiert und zwar mit 5000 Tourenzahl, bei welcher Geschwindigkeit die Thrombocyten zum grössten Teil an die Wandung der Eprouvette und weniger auf den Boden geschleudert werden. Das zum dritten Male abgesaugte Plasma enthält nunmehr keine zelligen Bestandteile, ist jedoch

vom Fibrin trübe. Das Fibrin scheidet sich langsam aus, was durch Zugabe von Phenol günstig beeinflusst wird und kann erst nach einigen Wochen abzentrifugiert werden. Auf diese Weise erhalten wir ein kristallklares Serum.

(Demonstration von gefärbten Präparaten, sowie Philolen mit verschiedenen Blutgebilden.)

#### B. *Impfversuche mit dem zerlegten Blute.*

Ich führte eine Reihe von Impfungen an Masern noch nicht überstandenen Kindern aus, wobei ich die mit Prof. DEBRÉ in Paris gemeinsam ausgearbeitete Methode anwendete.

Vor allem impfte ich mit dem zuerst abpipettierten und nicht zentrifugierten Plasma. Die nachher auftretenden Reaktionen sind dieselben wie bei Impfungen mit virulentem Masernblut.

Dann impfte ich mit zweimal zentrifugiertem Plasma, und zwar wendete ich anfangs kleine Dosen:  $1/800 \text{ cm}^3$  an, sodann fortschreitend das 2, 4, 10, 100 und 500-fache dieser Initialdosis, ohne Reaktionen nach der Impfung bekommen zu haben.

Schliesslich impfte ich mit einmal zentrifugiertem Plasma und der Erfolg war ebenso negativ wie mit dem zweimal zentrifugierten Plasma.

Aus meinen Impfungen folgt also, dass das Masernvirus im Blute der Masernkranken während des Eruptionsstadiums an die Leukoeyten gebunden ist; es ist daher nicht filtrierbar, da die Leukoeyten den Filter nicht passieren können.

#### 2. *Das Blut der Masernkranken als Prophylaktikum.*

Nachdem ich mich überzeugt habe, dass zur Zeit des Masern-exanthems die Krankheitserreger in Phagocyten eingeschlossen sind, bot sich der Gedanke von sich selbst, dass schon vor Ausbruch des Exanthemes immunbiologische Prozesse sich im Organismus des Erkrankten abspielen, resp. dass im Blute zum Zustandekommen der Phagocytose Bakteriotropine und Alexine vorhanden sein müssen.

Da meine vorhergehenden Versuche bewiesen haben, dass das seiner Blutgebilden beraubte Plasma nicht im Stande ist eine Infektion hervorzurufen, konnte ich eine Versuchsserie zur Lösung

der Frage anwenden, ob zur Zeit des Fiebers und des Exanthemes Immunkörper im Blute der Masernkranken in grösserer Konzentration vorhanden sind oder nicht.

Ich impfte 91 Kinder prophylaktisch mit Plasma, das ich nach meiner Methode von seinem Virusgehalte befreite. (Es wurden insgesamt mehr als 800 cm<sup>3</sup> Plasma zu den Impfungen angewendet.) Die Resultate kamen denen sehr nahe, die wir mit dem Masernrekonvalescenten-Serum erreichen können, d. h. wir konnten die Kinder mit dem aus Masernblut gewonnenen Plasma schützen.

Das Erkennen der Tatsache, dass das Blut der Masernkranken schon zur Zeit des Fiebers und des Exanthems in einer grösseren Konzentration Immunkörper enthält, ist nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch wichtig, da demnach eine Prophylaxe auch bei Mangel des M. R. S. möglich ist. Auch in Krankenabteilungen, in denen der Infektion ausgesetzte Zimmergenossen Masernkranker zu schützen sind, ist auf diese Weise einer erfolgreichen Prophylaxe möglich. (Die Darstellung des Schutzserums darf natürlich nur in entsprechend eingerichteten Laboratorien erlaubt werden.)

3. *Ist es möglich durch künstliche Infektion eine Zunahme von Antikörpern im Blute solcher Individuen hervorzurufen, die Masern überstanden haben?*

FERENCZI, BAAR, HOTTINGER und andere empfehlen als Ersatz von M. R. S. ein solches Serum, das von Erwachsenen durch wiederholte Injection von Masernvirus gewonnen wird.

Die Frage, ob auf diese Weise eine gesteigerte Bildung von Antikörpern möglich ist, wollte ich auf der Weise beantworten, dass ich ein gesundes 20-jähriges Mädchen, das im 7. Lebensjahre Masern überstanden hatte, in einem Zeitraume von 20 Tagen zweimal mit 0.8, resp. mit 1.8 cm<sup>3</sup> frischem Plasma impfte — das ausser Erythrocyten alle andere Blutgebilde enthielt. (Sein Virusgehalt entsprach ca. dem doppelten, also 1.6 bzw. 3.6 cm<sup>3</sup> des Masernblutes.) Nach der Impfung konnte eine Linksverschiebung des Blutbildes nachgewiesen werden. Vor der ersten, sowie 14 Tage nach der ersten und 21 Tage nach der zweiten Impfung

nahm ich Blut. Die drei in verschiedenen Zeitpunkten gewonnenen Sera untersuchte ich nun auf Antigengehalt. Zur Zeit können wir das Vorhandensein von Masernantigen auf zweierlei Weise nachweisen. Die eine Methode besteht in dem Nachweise des prophylaktischen Schutzes, die andere in dem Nachweise des Inhibitionsphänomens nach Prof. DEBRÉ.

Ich konnte jedoch weder mit der einen, noch mit der anderen Methode eine Steigerung des Antigengehaltes nachweisen, insofern alle drei Sera das Inhibitionsphänomen auslösten ohne dass ein gradueller Unterschied sich zeigte, oder ein prophylaktischer Schutz erzielt werden konnte. (Siehe Protokolle.)

#### 4. *Von der zweiphasigen Immunität der Masern.*

Prof. PFAUNDLER betonte auf dem Kongresse der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin im Jahre 1929 die Zweiphasigkeit der Immunisierung gegen Masern.

In allererster Linie stelle ich fest, dass meine Versuche die Zweiphasigkeit der Masernimmunität beweisen. Es ist mir nämlich gelungen das Vorhandensein der zwei verschiedenen Immunkörper im Blute separat nachzuweisen.

Ich erwähnte im 2. Teile meines Vortrages, dass ich 91 der Infektion ausgesetzten Kinder mit von Masernkranken (am 1., 2. und 3. Tage des Exanthemes) stammenden, jedoch des Virus beraubten Plasma impfte. Von diesen 91 Fällen blieben 85 geschützt, 4 bekamen äusserst leichte Masern, in einem Falle, den wir spät impften, war am folgenden Tage nach der Impfung Koplik vorhanden, und nach 6 Tagen erschien das Masernexanthem; in dem andern Falle traten nach einer Verlängerung der Inkubationszeit am 25. Tage leichte Masern auf. Das Aussparphänomen konnte ich mit den zur Immunisation untersuchten Sera kein einzigesmal nachweisen.

Mit diesen zwei Versuchsreihen denke ich nicht nur das frühzeitige Erscheinen der baktericiden Antikörper bewiesen zu haben, sondern auch, dass diese vor den Antitoxinen im Blute erscheinen. Demnach spielen in der Prophylaxe die Antitoxinen keine besondere Rolle, danach meinen Versuchen die Prophylaxe mit von

Kranken stammendem Serum gelingt, in welchem das Vorhandensein von Antitoxinen nicht nachweisbar ist.

Die zweite Folgerung, die aus der mit dem Serum der Donatoren ausgeführten Versuchsreihe zu ziehen ist, wäre, dass Antitoxin viele Jahre nach Überstehen der Masern noch vorhanden und im Blute nachzuweisen ist. Wir haben nämlich gesehen, dass das Serum der Donatoren, das ich vor der künstlichen Infektion gewonnen habe, das Imbitionsphänomen vorzüglich auslöste, ebenso, wie M. R. S., und dessen ungeachtet waren 10 cm<sup>3</sup> nicht im Stande ein 5-jähriges Kind zu schützen, nach aller Wahrscheinlichkeit deswegen nicht, weil die bakteriziden Antikörper im Serum entweder überhaupt nicht vorhanden waren, oder aber in einer sehr geringen Menge. Schon DEGWITZ deutete auf die Tatsache hin, dass der Antikörpergehalt des Serums sich mit dem Fortschreiten der Rekonvaleszenz langsam abnimmt, so dass nach einigen Monaten des M. R. S. nicht mehr verwendbar ist. In der Praxis hingegen bewährt sich das Elternblut, sowie das Erwachsenen Serum ziemlich gut.

Wie können wir diese zwei einander widersprechenden Erfahrungen in Einklang bringen?

Wenn wir vor Augen halten, dass das Inhibitionsphänomen nur dann gelingt, wenn wir das Serum 3, oder mindestens 2 Tage vor dem Erscheinen des Exanthes injizieren, und dass ein Auslöschphänomen bei Masern nicht existiert, das heisst schon effloreszierende Masernexantheme nicht zum Verschwinden gebracht werden können, so müssen wir notwendigerweise daraus folgern, dass die Fixation des Maserntoxins an die Zellen sich schon während der Inkubationszeit abspielt und dass diese so fest ist, wie z. B. eine irreversible chemische Verbindung, demnach eine Trennung durch später eingeführtes Antitoxin nicht möglich ist.

Wenn wir nach einer Erklärung für die Verhinderung der Masern durch grosse Mengen von Erwachsenen Serum, resp. durch die kleinen Mengen der M. R. S. suchen, so glaube ich diese darin zu finden, dass wir mit dem Rekonvalescentenserum die Vermehrung der Bakterien verhindern, was mit dem Erwachsenen Serum entweder überhaupt nicht, oder aber nur in geringem



Masse gelingt. Dass bei den Geimpften die Masern entweder nicht zum Ausbruch kommen, bezw. nur in einer sehr milden Form abklingen, ist daraus zu erklären, dass die mit dem Erwachsenenserum früh in den Organismus eingeführten Antitoxine die Toxine binden, paralisieren. Die Masernkrankheit besteht nämlich aus 2 Phasen. In der ersten Hälfte der Inkubation dringen die Bakterien in die Blutbahn ein, wo sie sich vermehren ohne nennenswerte Symptome hervorzurufen. In der zweiten Hälfte werden die Bakterien phagocitiert, ihre Toxine (Endotoxine?) an die Zellen gebunden und nun mehr erscheinen die Symptome der Krankheit.

Wir können also in den ersten Tagen der Inkubation gegen den späteren Ausbruch der Krankheit kämpfen, u. z. mit M. R. S. oder Frühs Serum. Im späteren Stadium der Inkubation, wo bereits eine Vermehrung der Bakterien stattgefunden hat, können wir mit dem Frühs Serum keinen Erfolg mehr haben. In solchem Falle hat nur das gereifte M. R. S. und das antitoxinhaltige Erwachsenenserum Erfolg, da nur diese die noch nicht an die Zellen gebundenen Toxine paralisieren können. Ob die Symptome der Krankheit nur in milder Form, oder aber überhaupt nicht auftreten, hängt von der Menge des eingeführten Antitoxins und des Zeitpunktes seiner Anwendung ab.

#### Discussion:

Dr. H. BAAR, Vienna.

Zu den interessanten Ausführungen von Dr. PAPP möchte ich folgendes bemerken: Es ist vor vielen Jahren im St. Anna Kinderspitale in Wien der Versuch einer Übertragung von Masern durch Cerebrospinalflüssigkeit mit positiven Ergebnis gemacht worden. Ich kann mir schwer vorstellen, dass die geringe Menge der Zellen im Liquor im Stande ist eine genügende Virusmenge zu binden. Es ist sehr auffallend, dass das Masernplasma aus dem Frühstadium schützend wirkt ohne ein Aussparphaenomen zu erzeugen. Die Erklärung steht mit dem Pirquet-Moro'schen Schema wohl in Einklang. Ich möchte aber darum erinnern, dass in der Literatur ein Versagen der Masernprophylaxe mit Serum aus dem zweiten Exanthemtage beschrieben worden ist.

D: 4.

## Über die Herzstörungen während und nach der Diphtherie.<sup>1</sup>

Von Dr. PAUL v. KISS, Budapest.

Der Gedanke, dass beim Tode des Di-Kranken auch Veränderungen des Herzens eine Rolle spielen, tauchte nahezu vor 100 Jahren auf. Seit dieser Zeit wurden zur Lösung der Frage Tausende von Versuchstieren geopfert, viele Hunderte Herzen tödlich ausgegangener Diphtheriefälle histologisch untersucht, zahllose Forscher veröffentlichten ihre Beobachtungen am Krankbett über Kreislaufstörungen im Verlaufe der Diphtherie. Auf die kolossale Literatur einzugehen, kann nicht Zweck dieses Vortrages sein, wir befassen uns bloss mit Untersuchungsergebnissen, die unmittelbar mit unseren Untersuchungen zusammenhängen.

Wir halten es für angemessen, die Ergebnisse unserer Untersuchungen vorzutragen, da die in verschiedenen Richtungen ausgeführten Untersuchungen der vergangenen 100 Jahre, die Frage nicht zum Ruhepunkt brachten; die im Verlaufe der Diphtherie auftretenden Herzstörungen konnten nicht in eine entsprechende Einteilung eingegliedert werden, demzufolge konnte auch das Indikationsgebiet der unspezifischen medikamentösen Therapie nicht genau unschrieben werden.

Die anatomische Veränderung des Herzens der an Di. gestorbenen sind in der Literatur ausführlich behandelt, wir gehen auf diese Frage nicht ein. Übereinstimmend ist die Ansicht der Autoren darüber, dass Veränderungen in der Muskulatur, im spezifischen Reizleitungssystem, in beiden Systemen zugleich, oder auch isoliert, unabhängig voneinander in einem oder dem anderen System auftreten können. Es bestand lange Zeit hindurch ein literarischer Streit über die unmittelbare Ursache des Todes:

<sup>1</sup> Aus der Universitäts-Kinderklinik, Budapest. (Direktor: Dr. E. HAINISS o. ö. Professor.) Vorgetragen in dem III. Internat. Kongress. London 20.—23. Juli 1933.

Die parenchymatöse Degeneration des Myokardes, die Myokarditis, die Schädigung des Reizleitungssystems, oder andererseits auch extrakardiale Momente kamen in Frage. Zu Beginn unserer Untersuchungen (1928) findet man in der Literatur folgende Todesursachen im Verlaufe der Diphtherie: 1) Herzlähmung, 2) kardiale Thrombose (Embolien), 3) infektiöse Endokarditis, 4) Endarteritis der Coronarien, 5) infektiöse parenchymatöse Myokarditis, 6) infektiöse interstitielle Myokarditis, 7) Schädigung der Ganglien und der Nerven und zwar der des Herzens, des Vagus, des Bauchsympathikus, 8) toxische Myokarditis, 9) spezielle Affinität des Diphtherietoxins zum Reizbildungs- und Reizleitungssystems des Herzens, 10) die Rolle der Nebenniere und der Hypophyse, 11) Atemlähmung, 12) Stoffwechselstörungen.

Diese Vieldeutigkeit in der Auffassung des pathologischen Geschehens erschwerte die einheitliche Beurteilung der diphtherischen Kreislaufstörung seitens des Klinikers. In Ermangelung einer Systematik der Herzveränderungen ist der behandelnde Arzt in Verlegenheit, welches Mittel von den zahllosen, oft völlig gegensätzlich wirkenden Präparaten, die von verschiedenen Autoren angegeben sind, im gegebenen Fall anzuwenden ist.

Die allzuvielen Möglichkeiten und Erklärungen zulassende Pathologie und Therapie beruhigte uns nicht, da wir allzuhäufig ratlos beim Krankenbett dastanden und wiederholt die völlige Wirkungslosigkeit, der bei Kreislaufstörungen verabreichten Medikamente beobachteten. Diese Umstände veranlassten uns die diphtherischen Herzstörungen einer Revision zu unterziehen. Wir registrierten seit 1928 bei allen in unserer Klinik behandelten Di.-Fällen ausser der genauen klinischen Beobachtung, tag-täglich serienweise, mit grösster Genauigkeit, jene Symptome, die zur Beurteilung des Zustandes des Herzens erforderlich sind. Zu diesem Zweck achteten wir besonders auf folgende Symptome:

1. Farbe der Haut, besonders des Gesichtes.
2. Temperatur, Kühle oder Feuchtigkeit der Extremitäten.
3. Puls.
4. Blutdruck.
5. Am Herzen:

- a) den Spitzenstoss,
- b) die Grösse des Herzens,
- c) die Herztöne,
- d) das Elektrokardiogramm.

6. Die Nebenumstände die sich eventuell an die Kreislaufsstörung anschliessen; psychische Veränderungen (Unruhe oder Apathie), Atmungsstörung, Schwindel, Erbrechen, Schmerz im Epigastrium, Leberschwellung, Veränderungen des Harnes.

7. Die zirkulierende, absolute Blutmenge, die Veränderungen der Blutviskosität, der Eiweissfraktionen und des Blutzuckers.

8. In Fällen mit tödlichem Ausgang wurde das Herz (in über 30 Fällen) histologisch untersucht, bei einem Fall in frühem Stadium (8. Tage) und bei zwei in spätem Stadium (Paralysis post Di.) gestorbenen wurde ausser dem Herzen auch das gesamte Zentralnervensystem: Gehirn, Oblongata, Rückenmark (besonders genau das Vasomotoren- und Atmungszentrum) fernerhin auch die Atmungsmuskeln, deren peripheres Nervensystem und der Vagus histologisch aufgearbeitet.

Aus allen oben kurz skizzierten Untersuchungen kommen wir zum Schluss, dass bei der jetzigen Epidemie das Schicksal des Di.-Kranken in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch den Grad der Schädigung des Herzens entschieden wird, die Ursache des Todes ist (abgesehen vom Krupp und dessen Komplikationen) fast immer im Zustande des Herzens zu suchen. Während der letzten 5 Jahre sahen wir unter über 30 tödlichen Di.-Fällen keinen einzigen, bei dem die elektrokardiographische Untersuchung bereits Tage vor dem Tod nicht ernste Herzstörungen anzeigte, die Tag für Tag fortschreitend ein Ausmass erreichten, welcher das Suchen nach anderen Todesursachen überflüssig machte, da der Grad der gefundenen Herzstörungen mit dem Leben nicht mehr vereinbar war. Auf Grund von über 2000 Elektrokardiogrammen, die wir an mehr als 300 Di.-Kranken aufnahmen, kommen wir zum Schluss, dass die elektrokardiographische Untersuchung jene Methode ist, die uns bei der Diphtherie nicht im Stich lässt, sie folglich bei der klinischen Untersuchung stets durchzuführen ist.

Als Basis unserer Einteilung der Herzstörungen im Verlaufe der Diphtherie wählten wir die Änderungen der Funktionen des

Herzens. Die kardiale Thrombose und Endokarditis behandeln wir hier wegen der Seltenheit ihrer Erscheinung nicht. Die diphtherischen Herzstörungen können in 2 Hauptperioden eingeteilt werden:

- I. *Periode der frühen Veränderungen.*
- II. *Periode der späten Veränderungen.*

Wir verstehen unter frühen Veränderungen jene Störungen, die mit dem Bestehen der lokalen Veränderungen zeitlich zusammenfallen, oder andererseits in einem Zeitpunkt unmittelbar nach dem Abklingen der lokalen Erscheinungen d. h. noch im akuten Stadium der Erkrankung auftreten. Die Grenze dieser Periode überschreitet im Allgemeinen die dritte Woche nicht, individuelle Schwankungen gibt es natürlich auch hier.

Unter späten Veränderungen verstehen wir diejenige Störungen der Herztätigkeit, die zeitlich mit dem Auftreten peripherer, an verschiedenen Muskelgruppen auftretenden Lähmungen, bzw. Funktionstörungen und nervösen Veränderungen, d. h. der postdiphtherischen Lähmung zusammenfallen. Dieser Abschnitt beginnt gewöhnlich mit der dritten Woche, kann sich aber bis zum 2—3 Monat der Erkrankung ausdehnen.

I. *In der Periode der Frühveränderungen handelt es sich nicht so sehr um Herzschwäche sondern um eine fehlerhafte Tätigkeit (Dysfunktion).* Die klinischen Merkmale dieser Dysfunktion erscheinen bei vielen Kranken nur in einem viel späteren Zeitpunkt. Der Grund hierfür ist die kompensierende Tätigkeit der gesunden Herzteile, die die Mängel der erkrankten Gebiete ersetzen. Wir nannten dieses Krankheitsbild *»kaschierte Dysfunktion«*. Die elektrokardiographische Untersuchung zeigt jedoch diese Dysfunktion auch schon in der vorsymptomatischen Periode genau an, demgegenüber werden die Veränderungen des Pulses und des Blutdrucks oft erst 24—48 Stunden vor dem Exitus so ausgeprägt, dass man daraus ernste Schlüsse ziehen kann, zu dieser Zeit sinkt der Blutdruck, seine Amplitude verändert sich, die Pulszahl ist im Falle eines Blocks klein, sonst sehr frequent. *Die Periode der frühen Herzveränderungen lässt sich je nach dem Fortschritte des Prozesses auf drei Stadien teilen.*

*Im ersten Stadium der Frühveränderungen, das sich bloss*

auf die ersten Tage der Erkrankung erstreckt, bestehen am Herzen bloss funktionelle Störungen (für anatomische Veränderungen war die Zeit zu kurz), die in Form von Veränderungen des Rhythmus der Reizbildung in Erscheinung treten. Wir beobachteten an 600 Kranken, dass *in 63 % die Beobachtung des Rhythmus der Reizbildung nicht der Höhe des Fiebers entspricht, sondern jene erheblich übertrifft*. Das Elektrokardiogramm zeigt zu dieser Zeit eine Sinustachykardie (an 300 Kranken). Dieses erste Stadium dürfte der Bindung des Toxins entsprechen, auf diesen Vorgang antwortet das Reizbildungssystem des Herzens mit gesteigerter Arbeit, mit Erregung bzw. Erregbarkeit, wodurch die Sinustachykardie entsteht.

Bei den nach Abzug obiger Fälle übrigbleibenden 37 % erklärt das Ausbleiben der Sinustachykardie eventuell ein vagotonischer Zustand, der dieses Symptom verdeckt, oder andererseits erreichte die Konzentration des Toxins im Blute, infolge der frühen Verabreichung von Antitoxin, noch nicht die nötige Konzentration.

In diesem ersten Stadium sinkt die Pulszahl unter 600 Kranken in keinem Fall unter 70, eine initiale relative Bradykardie beobachteten wir bloss in 7 % der Fälle.

Dass die Tachykardie in diesem ersten Stadium nicht mit dem Fieber gleichzeitig, sondern erst 24—48 Stunden später erscheint, konnten wir auch in der Klinik an Kranken, die als Rekonvaleszenten nach anderen Krankheiten mit Di. infiziert wurden, sowie in einem rezidivierenden Fall von Di. beobachten.

Tritt der Tod in diesem ersten Stadium ein, so ist die Todesursache in der hochgradigen Sinustachykardie zu suchen. Wir beobachteten einen Fall mit einer Herzfrequenz über 180 pro Minute, diese Tachykardie konnte während 24 Stunden nicht behoben werden. Eine derartige langdauernde Herzfunktionssteigerung kann wahrscheinlich infolge von mangelhaften Koronarienkreislauf, bzw. Erschöpfung des Herzens für den Kranken verhängnisvoll werden. In den ersten Krankheitstagen ist der tödliche Ausgang aber überaus selten.

*Im zweiten Stadium der Frühveränderungen* bilden sich bereits anatomische Veränderungen mit charakteristischen funk-

tionellen Störungen als Folge der Bindung des Toxins aus. Die anatomischen Veränderungen können sich 1) nur auf das Reizleitungssystem, 2) nur auf die Muskulatur ohne Störungen seitens des Leitungssystems, 3) gleichzeitig auf beide Systeme beziehen.

Aus diagnostischem und prognostischem Standpunkte sind Veränderungen des Reizleitungssystems wichtiger, da diese in den bisherigen Fällen für die Therapie schwerer zugänglich waren. Die Veränderungen können an jedem beliebigen Punkt des Reizleitungssystems auftreten. Der Funktionsausfall kann serienweise von oben nach unten schreitend sein, aber es kann auch isoliert, jeder beliebige Teil aus der Funktion ausfallen, ohne, dass höher gelegene Teile lädiert wären. Je nach der Lokalisation der Läsion im Reizleitungssystem, entstehen entsprechend verschiedene Elektrokardiogramme. In diesem Stadium der Di. hatten wir Gelegenheit alle Typen der Reizleitungsstörungen zu beobachten: Sino-aurikulären Block, verlängerte atrio-ventrikuläre Durchleitungszeit, inkompleten aurikulo-ventrikulären Block, komplette aurikulo-ventrikuläre Dissoziation, Adams-Stokessche Attacke, die verschiedensten Formen der interventrikulären Leitungsstörungen.

Sind die anatomischen Störungen in diesem Stadium nicht auf das Reizleitungssystem lokalisiert, bleibt dieses intakt und *ist nur die Muskulatur geschädigt*, so wird dieser Umstand hauptsächlich durch Änderungen der Grösse der *T*-Welle und des *QRS*-Komplexes erkannt. Ist die *T*-Welle in allen 3 Ableitungen, oder zumindest in der I. und II. Ableitung negativ, so ist ohne Zweifel die Läsion des Myokards ernst und man kann in fast 100 % einen tödlichen Ausgang erwarten. Wir konnten in mehreren Fällen durch die Sektion bestätigt sehen, dass eine Verflachung oder ein Verschwinden der *T*-Welle in zumindest 2 Ableitungen, im Verlaufe der Diphtherie als Zeichen einer Schädigung des Myokards aufgefasst werden muss. Gesellt sich zu diesen Zeichen in den folgenden Tagen noch ein Verschwinden des *T* an und werden die Komponenten des Komplexes *QRS* niedriger, so kann die Diagnose der Myokardschädigung ohne Zweifel angenommen werden. Wir sehen auch häufig, dass die



Höhe das  $R$  nichteinmal 3 mm erreicht (bei einer Saitenschwingung von 20 mm). An Kindern können aus Veränderungen des  $Q_3s$  nicht mit solcher Bestimmtheit Schlüsse gezogen werden, wie bei Erwachsenen.

*Im dritten Stadium der Frühveränderungen* gerät das Myokard infolge der Schädigung durch das Toxin, ähnlich, wie bei der Digitalisvergiftung, in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit, infolgedessen treten Kammertachykardie, von verschiedensten Orten entstehende Extrasystolen, rasche, oft selbst sekundenweise Änderung des leitenden Punktes, letzterwähnter Zustand kann der Vorbote des ominösen Delirium cordis, des Kammerflitterns, der Herzdilatation sein, das früher oder später zum tödlichen Ausgang führt.

In einem Fall konnten wir Gehirn, Kleinhirn, Oblongata, Rückenmark, Atmungsmuskel, deren periphere Nerven, ganz besonders die Vasomotor- und Atmungszentren eines in diesem ersten Stadium gestorbenen Kindes histologisch untersuchen ohne anatomische Veränderungen zu finden, wodurch es unwahrscheinlich ist, dass die Todesursache in obigen Zentren gesucht werden könnte, umsoweniger als die Herzveränderungen einwandfrei genügende Gründe für den Eintritt des Todes aufwiesen.

II. *Die späten Herzveränderungen* pflegen, wie oben bereits kurz gestreift, im Zeitpunkte des Entstehung der postdiphtherischen Lähmungen aufzutreten. *Diese Veränderungen entsprechen eigentlich dem Begriff der Herzschwäche.* Der klinische Verlauf des Krankheitsbildes ist zur Genüge bekannt: der Kranke überlebt glücklich das akute Stadium der Diphtherie; er fühlt sich bereits völlig gut, verlässt das Bett, nun klagt er über Schwäche, Schmerzen in den unteren Extremitäten, seine Gesichtsfarbe wird fahl. Bei der Untersuchung finden wir etwas dumpfere Herztöne und es entwickelt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die postdiphtherische Lähmung. Am Herzen sind zu dieser Zeit in einem Teil der Fälle schwere Veränderungen: eine schwere interstitielle Myokarditis dominiert das Krankheitsbild, die Muskulatur ist auch schwer erkrankt; fettig entartet, bröcklig, im histologischen Bild sieht man auseinandergeschobene Muskelbündeln. Im Elektrokardiogramm fällt die Größenreduk-



tion aller Schwingungen, die *P*- und *T*-Welle verflachen, sie verschwinden zumal völlig oder werden negativ, besonders häufig in der dritten Ableitung. Das *R* wird in allen 3 Ableitungen niedrig, erreicht manchmal kaum 3 mm. Die Schenkel des niedrigen *R* und *S* werden einigemal feinfaserig, verdickt, ihr Gipfel kann knotig werden. Im Reizleitungssystem sehen wir in diesem Stadium verhältnismässig selten Veränderungen. Das Bild des Elektrokardiogramms erinnert in diesem Stadium in mancher Beziehung an das Bild, das bei Altersveränderungen des Herzens manchmal auftritt.

Verfolgt man in diesem Stadium das Verhalten des *Blutdrucks*, so kommen wir zu dem widerspruchsvollen Ergebnis, das im Gegensatz zu dem im ersten Stadium beschriebenen Verhalten, *der Blutdruck bei diesen späten Herzeränderungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht sinkt, sondern zumindest dem Alter des Kranken entspricht, häufig aber auch höher ist.* Wir hatten Gelegenheit bei 3 solchen Kranken *halbstündliche Blutdruckmessungen bis zum Eintritt des Todes* durchzuführen, wir fanden, dass der Blutdruck unverändert blieb und selbst noch Stunden vor Eintritt des Todes, in einem Falle eine halbe Stunde vor dem Tode normal blieb. Das eigentümliche Verhalten des Blutdrucks können wir derzeit noch nicht erklären, wir schreiben ihm aber eine wichtige Rolle in der Ursache des Todes zu. Die Todesursache muss in dieser Krankheitsperiode, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in der wahren Schwäche des zugrundegegangenen Herzmuskels gesucht werden, die Zahl der Fälle von Erstickungstod kann vernachlässigt werden. Dem kranken Herzmuskel ist bereits der normale Blutdruck relativ zu hoch, noch weniger überwindbar ist ihm der Widerstand eines auch nur etwas erhöhten Blutdruckes. In diesen Fällen erinnert das mit Dyspnoë, dilatiertem Herzen, kardialem Erbrechen, infolge der Stauungsleber und Magens bestehenden epigastrischen Schmerzen und Spannung einhergehende klinische Bild, mit dem fast bis in die letzten Stunden reinen Sensorium, in mancher Beziehung an das Bild des an chronische Klappenfehler sich anschließenden Herzinsuffizienz-todes.

In 2 solchen Fällen ergab die histologische Prüfung des Ge-

hirnes, der Oblongata und des Rückenmarkes keine anatomischen Veränderungen der Vasomotoren- und Atmungszentren. Völlig normal waren auch die Atmungsmuskeln und deren periphere Nerven. Demnach kann die Ursache des Todes weder in einer Erstickung noch in einer primären Vasomotorenlähmung gesucht werden; letztere Möglichkeit wird auch durch das Bestehen eines normalen Blutdruckes ausgeschlossen. Die an die schweren anatomischen Veränderungen des Herzens sich anschliessenden Funktionsstörungen, deren Ausbildung bis zum Tode elektrokardiographisch verfolgt war, erklärt den tödlichen Ausgang.

Nach obigen Auseinandersetzungen lassen sich die Herzstörungen während und nach der Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der Funktionsänderungen folgendermassen einteilen:

I. *Frühveränderungen:*

1. Stadium: Erhöhter Reizzustand des Reizbildungssystems in den ersten Krankheitstagen (Sinustachykardie).

2. Stadium: An anatomische Veränderungen des Reizleitungssystems, der Muskulatur oder beider Systeme sich anschliessende Störungen der Herzfunktion (Verschiedenste Formen des Blocks, cachierte Dysfunktion des Herzens).

3. Stadium: Abnorme Herzfunktion infolge erhöhter Reizbarkeit des kranken Myokards (Extrasystolische Attacken, Kamertachykardie, Delirium cordis, Kammerflimmern, Herzdilatation).

II. *Periode der späten Veränderungen:* Stadium der wahren Herzschwäche. Dilatatio cordis. Der zugrunde gegangene Herzmuskel kann den Kreislauf nicht mehr Aufrecht erhalten.

III. *Ganz seltene Krankheitsformen:* Kardialer Thrombus, Endokarditis.

Discussion:

Prof. E. NOBEL, Vienna.

Die Befunde des H. Vortragenden sind von grossem Interesse. Nur ein Punkt scheint mir aufklärungsbedürftig. Wenn Vortragender dem Ausfall des Blutdruckes keinen prognostischen Wert zuerkennt, so möchte ich doch darauf hinweisen, dass auf Grund eigener Beobachtung

dem Ausfall des Pulsdruckes eine grote Bedeutung fur die Prognose des Diphtherieherzens zukommt.

Prof. ROBERT DEBRE, Paris.

Avec M. G. RAMOND et M. UHRY, nous avons étudiée experimentalement les accidents nerveux de la diphthérie. Nous avons pu reproduire chez l'animal, en particulier chez le cobaye, toutes les manifestations des paralysies diphthriques, depuis la parésie du niveau du membre ou l'on a injectée la substance toxique jusqu'aux paralysies generalises. Au cours de celles-ci, les animaux présentent souvent des accidents cardio-respiratoires qui rappellent, de très près, ceux que l'on observe chez l'homme dans des circonstances analogues et ils succombent de syncope, comme on le voit chez l'homme, dans le cas de diphthérie toxique tardivement mortelle. Or, à l'autopsie de ces animaux on ne trouve guère de lésions au niveau du ceur lui-même, par contre le nerf pneumogastrique présente les alterations considérables et constantes, que nous avons étudiées avec le prof. LHERMITTE. Ces faits nous ont conduit à envisager les accidents attribués à la myocardite comme dus très souvent à une polynévrite atteignant les nerfs cardiaques, notamment le nerf pneumogastrique.

D: 5.

### **Experimentelle Untersuchungen der Serumwirkung bei der Schleimhautdiphtherie am Tier.**

Von Privatdozent v. BORMANN und Prof. RIETSCHEL, Würzburg.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Vorstand Prof. RIETSCHEL.

Schon seit BEHRING's Zeit wird immer von neuem die Frage diskutiert, ob die Wirksamkeit des Diphtherieheilserums auch wirklich einem spezifischen Antitoxin zuzuschreiben ist. Besonders BINGEL glaubte an der Hand von 937 Fällen, die er zur Hälfte mit Antitoxinserum, zur Hälfte mit Leerserum behandelte, wobei die Letalität bei beiden Gruppen die gleiche war, bewiesen zu haben, dass die klinische Wirksamkeit des Diphtherieserums einer unspezifischen Proteinwirkung zuzuschreiben sei. Neuerdings hat HOTTINGER auf Grund eines Materials von 60 Patienten, die er abwechselnd mit Diphtherieserum bzw. Leerserum

behandelt hat, sich zu der Äusserung hinreissen lassen, dass es Zeit wäre mit der »... Legende vom spezifischen Therapieerfolg ... bei der Diphtherie zu brechen«.

Im Anschluss an die BINGEL'sche Arbeit haben zahlreiche Autoren (KOLLE und SCHLOSSBERGER, FRIEDBERGER, SATO u. a. m.) das Diphtherieserum vergleichend mit Normalserum an subkutan, perkutan und intrakutan mit Diphtheriekulturen bezw. Toxinen behandelten Meerschweinchen bezw. Kaninchen geprüft. Im grossen Ganzen hat sich dabei gezeigt, dass das Diphtherieserum in seiner therapeutischen Wirksamkeit dem Leerserum bei weitem überlegen war.

An unserer Klinik ist Herr v. BORMANN ebenfalls auf tier-experimentellem Wege der Frage näher getreten. Um möglichst getreu die Verhältnisse einer natürlichen Infektion nachzuahmen, haben wir uns auf rein bazilläre Infektionen beschränkt. Wir haben dabei die Konjunktivalschleimhaut des Meerschwein-chens mit Bazillen geimpft, nachdem sie vorher mit einer glühenden Öse angebrannt wurde. Von einem parenteralen oder trachealen Weg der Infektion haben wir von vornherein mit Absicht abgesehen, da ein solcher Infektionsweg den natürlichen Verhältnissen kaum entsprechen würde. Dank der Konjunktival-methode war man imstande, den Erfolg bezw. Misserfolg der therapeutischen Massnahmen in seinen feineren Vorgängen nach dem fortlaufenden klinischen Bilde der Konjunktival- wie Augendiphtherie beurteilen. Die Methode ist ausgezeichnet. Es gelingt in 100 Prozent Diphtherie zu erzeugen. Die Methode selbst ist nicht neu und wurde bereits Ende des vorigen Jahrhunderts von BESSAU benutzt, ohne allerdings weiter verwendet zu werden.

Im ersten Teil der Arbeiten wurden 5 Meerschweinchen-serien mit insgesamt 123 Tieren angelegt. Jede Serie enthielt einige Kontrolltiere. Zur Infektion wurde ein Bazillienstamm benutzt, der von einer mittelschweren reinen Diphtherie stammte. Die Kultur war stets etwa 18—20 Stunden alt.

Bei der Serumverabfolgung sind wir stets von dem Grundsatz ausgegangen, eine bereits ausgebrochene klinisch feststellbare Erkrankung zu behandeln, nicht etwa einer noch auszubrechenden prophylaktisch vorzubeugen. Die ersten Zeichen der

Konjunktivitis treten 7—8 Stunden nach der Infektion auf. Das nicht infizierte nur angebrannte Kontrollauge (stets das linke Auge) war zu diesem Zeitpunkt entweder erscheinungslos oder es zeigte nur eine geringe Reizung. Als Diphtherieserum kam zunächst das 500-fache Behring'sche Präparat, hauptsächlich in Dosen von 250 bis 2000 I. E. pro Fall zur Anwendung. Als Leerserum wurde Haemostix angewandt, ein Pferdeserumpräparat, welches nicht über  $\frac{1}{50}$  I.E. pro ccm enthielt. Das Leerserum wurde volumenmässig in denselben Mengen wie das Diphtherieserum verabreicht. Die Injektion wurde stets intramuskulär zwischen die Schulterblättern ausgeführt. Die Tiere blieben 4—6 Wochen in Beobachtung.

50 von den Tieren erhielten das antitoxinfreie, 51 das spezifische Serum und 22 blieben als Kontrollen unbehandelt. Es seien nur die Resultate von 3 Serien besonders besprochen. In der 3. Serie erhielten von 20 Tieren 7 Tiere je 1000, 7 Tiere 500 I.E. und 6 Tiere 250 I.E. des Diphtherieserums und 20 Tiere entsprechende Mengen des Leerserums. 3 Kontrolltiere blieben unbehandelt. Die Kontrollen starben innerhalb der ersten 2 Krankheitstage. Von den 20 Leerserumtieren erlagen 16 bereits innerhalb der ersten 3 Tage, 1 am 7. Tage der akuten Diphtherieintoxikation. Ein Tier starb an Diphtheriespättdot am 14. Krankheitstage, 1 in der 7. Krankheitswoche. Die Bulbi der beiden letzten Tiere waren vollkommen vereitert, die Infektion hatte auch auf das linke Kontrollauge übergegriffen. Das übrig gebliebene Tier verlor auch das rechte Auge infolge einer Panophthalmie. Von den 20 Diphtherieserumtieren starben nur 2 am Diphtheriefrüh-tode, die übrigen 18 machten eine mehr oder weniger schwere Erkrankung der Konjunktiva und des rechten Auges durch. Von den Tieren, die mit 1000 I.E. behandelt wurden, schwanden die Krankheitserscheinungen im erhalb von 2—7 Tagen völlig. Nur bei einem Tier dauerte die Krankheit etwa 4 Wochen. Unter den 500 bzw. 250 I.E. Tieren erholten sich vollkommen nur 6 von den 11 überlebenden Tieren. Bei den übrigen blieben dauernde Läsionen des Auges zurück. 2 Tiere verloren ihr rechtes Auge.

*Soweit also die Leerserumtiere dieser Serie vom Frühtode an Diphtherie — und das waren nur 3 von 20 — verschont blieben,*

*verloren sie alle das kranke Auge durch Panophthalmie, ja der Prozess griff auch zum Teil auf das gesunde Auge über.* Die 16 analog infizierten und behandelten Tiere der 4. Serie verhielten sich ähnlich.

Aus diesen beiden Serien erfolgt mit Deutlichkeit, dass das spezifische Diphtherieserum dem Leerserum in seiner therapeutischen Wirksamkeit bei weitem überlegen ist. Nun zeigte eine weitere (fünfte) Serie, dass auch dem Leerserum eine gewisse therapeutische Wirksamkeit bei Diphtherie zukommt. In dieser Serie wurden insgesamt 22 Tiere verarbeitet. 11 davon erhielten je 2000 (je 4 cm<sup>3</sup>), bzw. 1000 I.E. (je 2 cm<sup>3</sup>) des Diphtherieserums, 11 weitere Tiere je 4 bzw. 2 cm<sup>3</sup> Leerserum. 4 Tiere blieben als Kontrollen unbehandelt. Es erlagen sowohl von den 11 mit Diphtherieserum gespritzten (und nämlich von den 1000 I.E.-Tieren) wie auch von den 11 mit Leerserum gespritzten je 2 Tiere dem Diphtheriefrühtod. Weiterhin starben an Spättod 2 Diphtherieserumtiere und 1 Leerserumtier. Die 4 Kontrolltiere starben sämtlich in den ersten Krankheitstagen.

*In diesem Falle hat die Leerserumtherapie in Bezug auf Lebensrettung wenigstens ebensoviel geleistet wie das Diphtherieserum.* Desto auffallender war der Unterschied im Verlauf der Augenerkrankung. Von den 9 zuerst überlebenden Leerserumtieren verloren alle 9 ihr Auge an Panophthalmie.

Auf Grund dieser Resultate können wir die BINGEL'sche und HOTTINGER'sche Auffassung, soweit dieselbe die Wirksamkeit des Leerserums, der des Diphtherieserums gleichsetzt, mit Entschiedenheit ablehnen. Das Diphtherieserum ist in seiner therapeutischen Wirksamkeit dem Leerserum bei weitem überlegen und darf durch das letztere bei der Behandlung von diphtheriekranken Menschen nicht ersetzt werden. Es sei andererseits jedoch mit Nachdruck hervorgehoben, dass auch dem antitoxinfreien Serum eine gewisse nicht zu unterschätzende therapeutische Wirksamkeit bei konjunktivaler Meerschweinchen-Diphtherie zukommt.

Eine zweite Untersuchungsreihe betraf die Frage, ob das konzentrierte Serum wirklich sehr viel wirksamer ist als das einfache. Diese Frage ist deshalb brennend, da besonders von dänischer Seite (BIE) sehr hohe Dosen (mehrere 100000 I.E.)

Tabelle I.

	1 cem 500 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.
Gesund . . .	3	5	1	4	3	4	3	1
Schädigung I	—	1	2	1	1	—	1	1
Schädigung II	2	2	—	1	3	—	1	2
Schädigung III	2	—	2	2	2	2	2	2
✚ früh . . .	2	1	3	2	—	2	2	3
✚ Spät . . .	1	1	—	—	1	2	1	—
Gesamtzahl	10	10	8	10	10	10	10	9
77 Tiere								

5 Kontrolltiere ✚ am 1. Tage.

Tabelle II.

	1 cem 500 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 500 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 1000 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 540 J. E.	1 cem 1000 fach. Serum 5400 J. E.
Gesund . . . . .	6	3	4	4	6
Schädigung I. . . . .	—	1	1	1	—
Schädigung II. . . . .	—	1	1	1	—
Schädigung III. . . . .	—	—	—	—	—
✚ früh . . . . .	—	—	—	—	—
✚ spät . . . . .	—	1	—	—	—
Gesamtzahl . . . . .	6	6	6	6	6
30 Tiere					

4 Kontrollen ✚ am 1. Tage.

für die schweren Fälle von Diphtherie gefordert werden und diese hohen Dosen in konzentrierter Form gegeben werden müssen, um nicht allzu grosse Dosen Pferdeserum zu verwenden. In den

konzentrierten Seren ist nun der Antitoxintiter dadurch erhöht, dass das Albumin ausgefällt ist, da das Antitoxin ausschliesslich an die Globuline, speziell Pseudoglobulin gebunden ist. Man vermag dieses Pseudoglobulin in möglichst reiner und haltbarer Form darzustellen; dabei werden Eiweisskonzentrationen von 10—15—20 % erreicht. Es sind allerdings Stimmen laut geworden, die behaupten, dass diese konzentrierten Sera nicht so gut resorbiert würden und dass daher das konzentrierte Serum im Antitoxingehalt nicht dasselbe leistete als das gewöhnliche 400- bzw. 500-fache. Von ROUX und KRAUS wurde auch darauf hingewiesen, dass im Diphtherieheilserum neben dem Antitoxin noch andere Körper (bakterizide Stoffe, Opsonine etc.) enthalten wären und dass diese natürlich in dem konzentrierten Serum weniger zur Wirkung kämen, da weniger Serum gegeben würde.

Als konzentriertes Serum benutzten wir ein Serum von 4500 I.E. im  $\text{cm}^3$ , das uns freundlichst vom serotherapeutischen Institut in Kopenhagen (Prof. MADSEN) zur Verfügung gestellt wurde. Die Versuche, die wir anstellten, sind noch nicht völlig abgeschlossen, doch gebe ich die Ergebnisse zweier Serien (einer Serie von 77 Tieren und einer Serie von 30 Tieren) wieder. (S. Tab. 1 + 2.)

Man erkennt aus der Tabelle 1, dass ein überwertiger Einfluss des konzentrierten Serums nicht erkennbar ist und dass ein deutlicher Unterschied, ob konzentriertes oder nicht-konzentriertes Serum genommen wurde, nicht erkennbar ist. In der 2. Tabelle kommt allerdings zum Ausdruck, dass die Injektion mit Madsen-Serum (4500 I.E.) alle Tiere gesund erhalten hat; dasselbe sehen wir aber auch bei Injektionen von 500 I.E. eines 500-fachen Serums. Die Versuche werden fortgesetzt, aber bisher sprechen sie dafür, dass das konzentrierte Serum nicht eine so überwertige Wirksamkeit bei der bazillären Meerschweinchendiphtherie entfaltet, wie man zunächst annehmen konnte. Wir möchten dabei die Frage unerörtert lassen, ob nicht das hochkonzentrierte Serum, intravenös injiziert, sehr viel wirksamer ist. Auch diese Fragen sollen weitere Versuche klären. Am Schluss verweisen wir auf die Arbeit von v. BORMANN in der Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 55 S. 73, in der die Versuche ausführlich mitgeteilt sind.



D: 7.

### **Determination of the Immunizing Value of Diphtheria Anatoxin.**

Doc. Dr. J. PROCHAZKA and FEIERABEND, Prag.

RAMON determines the potency of the antidiphtheritic anatoxin by the flocculation method and advocates the opinion, that the higher the immunisation capacity of an anatoxin is the better its flocculation capacity. He based this view partly on experiments made on animals, partly on observation of the number of children who have been successfully immunised with the respective preparations. The results obtained tally with the flocculation method, for it has been found that anatoxin with 2 antigen units rendered only 10 % of children immune, whereas a preparation with 16 antigen units afforded immunity in 96 % of the cases inoculated.

In addition to the flocculation method, anatoxin is being measured in England also by the immunisation method in guinea-pigs this being even made obligatory by the regulations. Its nature is well known: anatoxin is considered sufficiently efficacious when out of 10 guinea-pigs inoculated with 5 c.c. of anatoxin 8 guinea-pigs survive after 28—32 days after the day of injection a decuple lethal dose (10 mld of diphtheritic toxin).

The testing of anatoxin in guinea-pigs is not recognized by all authors as a safe method of establishing the potency of anatoxin and it is principally RAMON who rejects it. He points to the fact that the immunisation capacity of guinea-pigs is influenced by a great number of different circumstances, such as breed, nutrition, season, the health of the animal etc., so that even one and the same preparation has effects varying according to the different circumstances. MADSEN, too, often obtained, in establishing the value of anatoxin in guinea-pigs, entirely contradictory results, nor did the employment of standardized anatoxin improve them (RAMON).

In the State Institute of Public Health (RČS), the potency of the antidiphtheric anatoxin is being established partly by the

flocculation method, but tests were also made in guinea-pigs by means of a modified method particular to the Institute. In the spring of the year 1932, however, the English method of measurement, as described above, has been adopted in addition to the flocculation method. The results continued to be satisfactory until the end of October 1932, when the flocculation method and the method by tests in guinea-pigs were discovered to be at variance. Accordingly a new investigation was undertaken

Table 1.

Anatoxin	Number of Antigen Units established by flocculation	Date of Injection 5 ccm Anatoxin	Injection of 10 mld after days	Number of guinea-pigs	Of the guinea-pigs died
»Pariss	10	14—III	28	11	3
		20—III	34	8	4
St. Inst. of P. H. No. 39	9	21—I	30	11	4
		25—III	32	9	5
No. 40	12	20—I	31	11	3
		14—III	28	12	3
		20—III	32	12	6
No. 42	11	8—III	28	23	3
		28—IV	33	13	0

in a greater number of animals in order to check the results. French anatoxin was employed simultaneously. The results can be seen in table No. 1. It is obvious from the results that the experiment in guinea-pigs does not at all agree with the flocculation method and that for instance anatoxin No. 42, though weaker according to the flocculation method than anatoxin No. 40 yields much better immunisation results. If however, we consider the immunisation period we see, that the good result obtained with this preparation will undoubtedly be dependent on the season in which it was used for immunisation. Having completed these two kinds of measurement, partly by flocculation and partly by experiments in guinea-pigs we have decided to test the action of these anatoxins also in children, this time by means of the Schick reaction and also by direct measurement in the blood.

To this end we employed 50 Schick-positive children of whom

43 had less than  $\frac{1}{100}$  UA and 7 children  $\frac{1}{50}$  UA in 1 c.c. of serum (Römer's titration in guinea-pigs). Into these children we injected intramuscularly, at three weeks intervals, an increasing quantity of anatoxin (0.5, 1, 1.5 ccm.). Fourteen days after the last injection a blood sample was taken from the children and the quantity of anatoxin present again established.

Of these children 36 were placed in the Masaryk Homes at Krč, 14 were convalescents partly after scarlet fever, partly con-

Table 2.

Anatoxin	Antig. Units	Guinea-pigs			Children									
		inoculated	died	i. e. %	inoculated	Rendered immune					Not rendered immune			
						> 1	1	1/2-1	1/10-1/3	1/25-1/50	1/50-1/25	1/50	< 1/50	
„Paris“	10	19	7	37	9	2	3	—	—	2	—	1	1	
					4 Reconv.	2	—	—	1	—	—	1	—	
St. J. of P. H. No. 30	9	20	9	45	10	9	—	1	—	—	—	—	—	
					4 Reconv.	1	—	2	1	—	—	—	—	
St. J. of P. H. No. 40	12	35	12	35	9	7	—	1	—	—	—	1	—	
					3 Reconv.	—	—	1	—	—	1	1	—	
St. J. of P. H. No. 42	11	36	3	8	8	5	—	1	1	—	—	—	1	
					3 Reconv.	—	—	—	2	—	1	—	—	

valescents at the Clinic and Intern Ward of the Czech children Hospital. They were convalescents after pneumonia, pleurisy, endocarditis, chorea, mediastinal gland tuberculosis, etc.

The results of all these three tests are given in table No. 2.

The results of the tests were satisfactory in one direction, i. e. they have shown that all preparations are of approximately equal value. With all of them the majority of the children have been immunized to a considerable degree, most of them to more than one unit of antitoxin (in 1 ccm. serum).

On the other hand, however, it was not possible to state clearly whether these preparations differed in their effect or not, for the two reasons: 1) That the number of cases investigated was comparatively small and 2) The number of units contained

in the several anatoxins differed only slightly. Thus it was certain from the first that we could not expect to obtain any greater differences which would show the insignificant difference in the potency of the anatoxins.

The above results indicate that we cannot declare the titration method in guinea-pigs to be absolutely reliable, unless perhaps an anatoxin with a known potency is used as a standardized anatoxin, containing a minimum number of antigen units sufficient for immunisation.

In our material can be seen, in addition to the usual constitutional differences, also the considerable influence of other circumstances:

As we have mentioned above, the immunisation was made partly in children at an institution, partly in children who had been treated for scarlet fever and in the intern ward. When after the completion of the inoculation the results were compared it would be observed, as is also seen in the table No. 2, that out of 14 convalescents only 3 had more than one unit of anatoxin in their blood and four less than  $\frac{1}{25}$  UA, whereas out of 36 children, who had been in institutional care for several months before, 26 had more than one unit of antitoxin and only 4 less than  $\frac{1}{25}$  UA in their blood. I hasten to add that prior to the immunisation not one of the children had more than  $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{50}$  UA in their blood and that the children in question were not exposed to infection from the environment either before or much less during the immunisation. (They had been under institutional care some time before the inoculation.)

The following conclusions can be drawn from the work:

Establishing the immunisation efficacy of anatoxin by means of titration method in guinea-pigs is not reliable enough on account of a number of external circumstances, which influence the success of immunisation.

It would be advisable to test the anatoxin also on children after first having established its value by the flocculation method.

Children should be immunised only at a time when their

condition is of the best and when a longer time had elapsed after any disease.

Further observations are to be instituted as to the influence of the season upon the success of immunisation.

D: 7.

### **Behandlung der malignen Diphtherie mit humanem Diphtherieserum.**

Von H. BAAR und H. BENEDICT, Wien.

Aus dem St. Anna Kinderspitale in Wien (Dir. Primararzt weiland Dr. R. MONTI)

Unter dem Eindrucke der hohen Mortalität und der vielfachen Erfolglosigkeit der spezifischen Serumtherapie bei Fällen maligner Diphtherie machte sich eine Wandlung unserer Grundanschauungen über das Wesen dieser Krankheit geltend. Einerseits wurden auf den alten Fundamenten weiterbauend unsere Kenntnisse erweitert, indem die Bedeutung neuer Faktoren für die Diphtherieimmunität neben dem Antitoxingehalt erkannt wurde und indem die Rolle der Pathogenität und Virulenz des Diphtheriebazillus neben seiner Toxinproduktion studiert wurde. Andererseits aber machen sich auch Bestrebungen bemerkbar auf neuen, von der klassischen Diphtherielehre unabhängigen Wegen zu Erkenntnissen zu gelangen. So wurde versucht die Malignität der Diphtherie lediglich durch konstitutionelle Minderwertigkeit des befallenen Individuums zu erklären, die Serumwirkung als eine von seinem Antitoxingehalt unabhängige, unspezifische zu deuten, die maligne Diphtherie auf chemotherapeutischem Wege zu beeinflussen. Wir selbst sahen uns trotz der Arbeiten von BINGEL, FRIEDBERGER, HOTTINGER und anderen nie veranlasst an der Bedeutung der grundlegenden Feststellungen von LÖFFLER, BEHRING und ROUX zu zweifeln und suchten die Erfolglosigkeit auch der höchsten Serumdosen zu erklären ohne zur alten, klinisch und tierexperimentell wohl begründeten Lehre in Widerspruch zu treten.

Klinische Beobachtungen und eine Reihe vorliegender experimenteller Arbeiten lies uns an die Wichtigkeit der Gewebsaffinität denken und veranlasste uns Untersuchungen in der Richtung auszuführen, ob nicht diese Gewebsaffinität in verschiedener Weise zu beeinflussen wäre, je nach dem ob das Antitoxin in Form artfremden oder arteigenen Serums verabreicht

Tabelle 1.

Kan. Nr.	Toxin	Nachinjection	Resultat
342	C 3. Verdünnung 1 : 5 0,1 cem intracut.	keine	Nekrose
		gleichz. 0,15 AE. Pferdeserum	0
		nach $\frac{1}{2}$ Stunde	0
		„ 1 „	0
		„ 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	Rötung + Ödem
		„ 2 „	„
		gleichz. 0,15 AE. Kanin.-Serum	0
		nach $\frac{1}{2}$ Stunde	0
		„ 1 „	0
		„ 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	0
374	Ramon 30 Verdünnung 1 : 100 0,1 cem intracut.	keine	Nekrose
		gleichz. 0,15 AE. Pferdeserum	0
		nach $\frac{1}{4}$ Stunde	0
		„ $\frac{1}{2}$ „	0
		„ $\frac{3}{4}$ „	Nekrose
		„ 1 „	„
		gleichz. 0,15 AE. Kanin.-Serum	0
		nach $\frac{1}{4}$ Stunde	0
		„ $\frac{1}{2}$ „	0
		„ $\frac{3}{4}$ „	Rötung
		„ 1 „	Spur Nekrose

wird. Ein Teil der bis in das Jahr 1930 zurückreichenden Versuchsergebnisse wurde bereits in Form einer vorläufigen Mitteilung in der klinischen Wochenschrift veröffentlicht. Unsere Untersuchungen umfassen: 1) Intracutanversuche an Kaninchen, 2) Intracutanversuche an Kindern, 3) intravenöse Versuche an Kaninchen, 4) klinische Erfahrungen mit Bluttransfusionen und Injektionen antitoxinreichen menschlichen Serums bei maligner Diphtherie. Die Intracutanversuche wurden in der Weise ausgeführt, dass in die rasierte Bauchhaut von Kaninchen eine Reihe intracutaner Toxin-Injektionen gemacht, eine Stelle als Kontrolle

belassen, in die anderen nach bestimmten Zeitabständen einerseits Pferdeserum, andererseits Kaninchenserum von gleichem Antitoxingehalt und in gleicher Menge nachgespritzt wurde. Wie die Tabelle 1 zeigt, ergaben sich beträchtliche Unterschiede in dem Sinne, dass das artgleiche Serum trotz gleichen Antitoxingehaltes das Diphtherietoxin noch zu einer Zeit zu neutralisieren vermochte, wo das artfremde Pferdeserum es nicht mehr imstande war.

Ein derartiger Versuch soll Ihnen auch durch das folgende Bild vor Augen geführt werden.



Unten Nachinjectionen von artfremden Pferdeserum, oben Nachinjectionen von arteigenem Kaninchenserum, rechts Mitte Kontrolle.

Das gleiche Versuchsergebnis wurde auch an SCHICK-positiven Kindern erzielt, wenn die Wirkung von menschlichem Serum mit einem Pferdeserum mit gleichem Antitoxingehalt verglichen wurde. Aus einer grösseren Reihe sind einige derartige Versuche in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Trotz grosser individueller Unterschiede war auch hier fast immer die Überlegenheit des eigenen Serums zu erkennen.

Die intravenöse Versuchsanordnung gestaltete sich viel schwieriger, da hier schon Zeitdifferenzen von wenigen Minuten das Versuchsergebnis trüben können und bei Verwendung zu grosser Toxinmengen nur negative Versuchsergebnisse erzielt wurden. Immerhin verfügen wir auch hier über positive Resultate. So zeigt Tabelle 3 deutlich die Überlegenheit des art-

eigenen Serums. Von 6 mit gleicher Toxinmenge intravenös vergifteten Kaninchen blieben alle drei mit Kaninchenserum nachbehandelten am Leben, von den drei mit Pferdeserum nachbehandelten nur eines, bei dem die Toxininjection teilweise paravenös war.

Tabelle 2.

Name	Alter Jahre	Schick-dosis	Kontrolle	Nachinjection	Resultat nach	
					24 Std.	48 Std.
B. J.	2	$\frac{1}{2}$	positiv	gleichz. $\frac{1}{100}$ AE. Pferdeserum		0
				nach $\frac{1}{2}$ Stunde		Spuren
				„ 1 „		+
				„ 2 Stunden		+
				gleichz. $\frac{1}{100}$ AE. humanes Ser.		0
				nach $\frac{1}{2}$ Stunde		0
				„ 1 „		0
Z. W.	4 $\frac{1}{2}$	1	positiv	„ 2 Stunden		0
				gleichz. 0,1 AE. Pferdeserum		0
				nach $\frac{1}{2}$ Stunde		0
				„ 1 „		Spuren
				„ 2 Stunden		+
				gleichz. 0,1 AE. humanes Ser.		0
				nach $\frac{1}{2}$ Stunde		0
N. W.	3	1	positiv	„ 1 „		0
				„ 2 Stunden		0
				nach $\frac{1}{4}$ Stunde 10 AE. Pferde-serum		Spuren
				nach 2 Stunden		+
				„ 4 „		+
				„ 6 „		+
				nach $\frac{1}{4}$ Stunde 2 AE. huma-nes Serum		0
				nach 2 Stunden		0
				„ 4 „		Spuren
				„ 6 „		„

Es sei noch hinzugefügt, dass mit antitoxinfreiem Serum eine intracutane Neutralisation des Diphtheriegiftes auch bei Verwendung arteigenen Serums nicht erzielt werden konnte.

Alle diese Versuche liessen günstige Erfolge mit der Behandlung maligner Diphtherien mit einem menschlichen Antitoxinreichem Serum erwarten. Hier ergab sich aber die praktische Schwierigkeit, erwachsene Menschen so zu immunisieren, dass sie



einen beträchtlichen Antitoxintiter in ihrem Serum erreichten. Die ersten diesbezüglichen Versuche waren recht entmutigend, da in Selbstversuchen ziemlich schwere Reaktionen nach Toxoid-injectionen beobachtet wurden. Erst im Laufe der Zeit kamen wir zur Erkenntnis, dass nennenswerte lokale und allgemeine Reaktionen zu vermeiden sind, wenn die verwendete Toxoidmenge mit einer grossen Menge Kochsalzlösung verdünnt injiziert wird. Wit spritzten sämtliche Toxoidmengen mit 20 cem Kochsalzlösung verdünnt. Es wurden auf diese Weise 6 Blutspender vorbehandelt, die insgesamt 61 Toxoidinjectionen bekamen, ohne dass je eine nennenswerte Reaktion beobachtet worden wäre.

Tabelle 3. *Toxin Ramon 30. Alle Tiere bekommen  $1\frac{1}{2}$  d. l. m. intravenös.*

Nr.	Behandlung	Resultat
381	Nach 1 Stunde 1,5 AE. Kaninchenserum i.v.	Lebt
347	„ 1 „ 1,5 „ Pferdeserum i.v.	„
359	„ 1 „ 3 „ Kaninchenserum i.v.	„
394	„ 1 „ 3 „ Pferdeserum i.v.	Exitus n. 5 Tag
397	„ 1 „ 4,5 „ Kaninchenserum i.v.	Lebt
346	„ 1 „ 4,5 „ Pferdeserum i.v.	Exitus n. 5 Tag

Die percutane Applicationsweise des Toxoids erwies sich als für diese Zwecke zu wenig wirksam. Verwendet wurde das RAMON'sche Anatoxin der Pariser Pasteurinstitutes, das Toxoid des Wiener Serum Institutes mit etwa 10 Bindungseinheiten im cem und ein concentrirtes Wiener Toxoid mit etwa 100 Bindungseinheiten im cem. Ob die Verwendung eines concentrirten Toxoids einen Vorteil bedeutet, können wir nicht behaupten, da wir bei anderen, an Kindern ausgeführten Versuchen den Eindruck hatten, dass die Reaktion eher von der Menge der Bindungseinheiten, also des eigentlichen Toxoids als von der absoluten Menge, also den Ballaststoffen abhängig ist, was auch mit neueren Untersuchungen SIEGLS über das Wesen der Pseudo- und Anatoxireaktion in Übereinstimmung steht. Das Ergebnis dieser Immunisierungen war mehr von individuellen Umständen als von der Zahl der Toxoidinjectionen abhängig. Wir erzielten Sera mit

einem Antitoxingehalt von 10 bis 150 pro cem. Noch bevor wir aber so weit waren, versuchten wir uns den Normalantitoxingehalt des menschlichen Serums durch Transfusionen grosser Blutmengen bei maligner Diphtherie zu Nutze zu machen. Einen Anhaltspunkt dafür, dass auch der normale Antitoxingehalt des menschlichen Blutes von therapeutischem Werte sein könnte, hatten wir in der Mitteilung PFAUNDLER's über einen Fall schwerer Rachendiphtherie, der mit intramuskulärer Blutinjection erfolgreich behandelt wurde und in der Mitteilung seines Schülers HENTSCHEL über Diphtheriebehandlung mit Reconvalescentenserum.

Bei der Auswahl der Fälle für die Behandlung mit Humanserum oder Bluttransfusionen sind wir sehr rigoros vorgegangen. Es sind nur die allersehrsten Fälle in der Weise behandelt worden, nie begnügten wir uns mit dem Rachenbefund einer malignen Diphtherie. Bei allen Fällen war ein ausgesprochenes bis mächtiges periglanduläres Oedem vorhanden, alle hatten auch Symptome von Allgemeinvergiftung in Form von Unruhe, Benommenheit, Blässe usw. Mit einer einzigen Ausnahme wurden auch die moribunden Fälle und die verschleppten mit schwerster cardialer Insufficienz von der Behandlung nicht ausgeschlossen. Wie rigoros die Indicationsstellung war, kann man aus der folgenden Tatsache ersehen: bei den ohne Humanserum behandelten Fällen handelte es sich durchwegs um solche, die wir als a priori weniger schwer betrachteten; trotzdem finden wir in dieser Gruppe 36 Todesfälle gegenüber 15 Todesfällen bei mit Humanserum oder Bluttransfusion behandelten Kindern. Alle Kinder bekamen nebst Humanserum gewöhnliches antitoxisches Pferdeserum. Dies geschah aus zwei Gründen: erstens wagten wir nicht, insbesondere in den Fällen, wo die mit dem Humanserum beigebrachte Antitoxinmenge relativ gering war, von der altbewährten Therapie Abstand zu nehmen; zweitens ist eine Überlegenheit des Humanserums auf Grund unserer Versuche wohl nur gegenüber dem an das Gewebe gebundenen Toxin zu erwarten, für das frei im Blute zirkulierende und das von den Diphtheriebazillen am Orte der Ansiedlung während der Krankheit noch weiter pro-

duzierte Toxin ist eine grössere Antitoxinreserve im Körper notwendig. In manchen Fällen dürfte sogar — wie ein Fall lehrt, über den BAAR und CHIARI kürzlich berichtet haben — eine wiederholte Seruminjection begründet sein. Die in Form von Pferdeserum injizierte Antitoxinmenge schwankte zwischen 10,000 und 40,000 AE, wie es auch vor der Humanserumtherapie bei derartigen Fällen in unserem Spitale üblich war. Die mit dem Humanserum beigebrachte Antitoxinmenge war bei Verwendung von Normalblut gering, in allen späteren Fällen schwankte sie zwischen etwa 1000 und 7000 AE. Es wurden insgesamt im Zeitraume zwischen November 1931 und 1. Juni 1933 43 Fälle auf diese Weise behandelt. 39 Fälle entfallen auf das St. Anna Kinderspital, 3 wurden im Karolinenkinderspital (Vorstand Prof. Dr. KNÖPFELMACHER) und einer im Mautner-Markhof'schen Kinderspital (Vorstand Prof. Dr. E. NOBEL) behandelt. Von den Nebenwirkungen wäre gelegentlich im Anschluss an die intravenöse Injection auftretender Schüttelfrost und als ganz ungewöhnliche Rarität in einem Falle nach einer Injection blutkörperchenfreien Humanserums aufgetretene Haemoglobinurie mit Icterus zu erwähnen. Der letztgenannte Fall kann nur als eine ganz ungewöhnliche Haemolyse der körpereigenen Blutkörperchen durch arteigenes Serum aufgefasst werden. Keine dieser Nebenwirkungen bedeutet eine ernstere Gefährdung des Patienten. Von den 43 mit Humanserum und Bluttransfusion behandelten Fällen starben 16, während 27 genasen. Dies bedeutet eine Letalität von 37.2 %.

Von den Wirkungen des Humanserums war die allgemeine Entgiftung und der Rückgang der periglandulären Oedeme stets am propdesten, während die Rachenbeläge und die eigentlichen Drüsenschwellungen langsamer zurückgingen. Komplikationen in Form von postdiphtherischen Lähmungen waren auch bei unseren Fällen zu beobachten, doch ist es auffällig, dass nur zwei Kinder an einem Diphtheriespätod zugrunde gingen, wobei es sich in einem Falle um eine in der dritten Woche aufgetretene Bazillensepsis mit durch Diphtheriebazillen bedingter Endocarditis der Tricuspidalklappe handelte.

Der Erfolg der Humanserumtherapie ist statistisch schwer zu erfassen, da eine zahlenmässige Zusammenstellung gleichschwerer Fälle aus der Vorperiode oder gar aus anderen Spitälern in der gleichen Periode auf unüberwindliche Schwierigkeiten stösst. Wir haben daher von einer zahlenmässigen Zusammenstellung der malignen Diphtherien vor und nach der Humanserumbehandlung abgesehen und begnügen uns mit der Angabe, dass wir nach unseren früheren Erfahrungen die Letalität der für die Humanserumtherapie auserwählten Fälle mit mindestens 80 % schätzen können. Der Rückgang der Letalität auf 37.2 % in unserem Materiale bedeutet also einen über 50 %igen Erfolg. Eine wesentliche Verminderung der Gesamtletalität der Diphtherie war kaum zu erwarten, da 1033 unbehandelten nur 39 behandelte Fälle gegenüberstehen. Doch glauben wir, dass aus den folgenden statistischen Zusammenstellungen der Diphtheriehäufigkeit und der Diphtherieletalität in der Infektionsabteilung des Wilhelminenspitals (Hofrat POSPISCHIL), der des Mautner-Markhof'schen Kinderspitals (Vorst. Prof. Dr. E. NOBEL) und der des St. Anna Kinderspitals eine Beeinflussung der Letalität durch das Humanserum mit grösster Wahrscheinlichkeit gefolgert werden kann.

Tabelle 4.

St. Anna Kinderspital	Zahl der Fälle	gestorben		Gesamtleta- lität
		ohne Human- serum behan- delte	mit Human- serum behan- delte	
1930	819	44	—	5,4
1931 bis 18.XI.	672	36	—	5,4
18.XI.1932 bis 1.I.1932	43	1	1	4,6
1932	729	26	10	4,9
1933 bis 1.VI.	300	9	4	4,3
18.XI.1932 bis 1.VI.1933	1,072	36	15	4,7

Tabelle 5.

	Zahl der Fälle		Gestorben	Letalität
Wilhelminenspital	1930\			
	1931\	2,846	163	5,7 %
	1932	1,313	77	5,8 „
Mautner-Markhof Kinderspital	1931	364	14	3,85 „
	1932	381	15	3,93 „

Aus diesen Tabellen ist zu ersehen, dass weder im Wilhelminenspital noch im Mautner-Markhof'schen Kinderspitale ein Sinken der Letalität in der Periode zu bemerken ist, in welcher wir die Humanserumtherapie durchführten. Im St. Anna Kinderspitale kam es aber, trotzdem hier 36 unbehandelten nur 15 behandelte Todesfälle gegenüberstehen, zu einem Absinken der Diphtheriegesamtlealität um 11 %. Wenn wir annehmen, dass unter den unbehandelten Todesfällen bei Anwendung der Humanserumtherapie die Letalität die gleiche wäre wie bei den behandelten, so würde die so errechnete Letalität 2,7 % gegenüber 5,4 % in der Vorperiode, also genau eine 50%ige Senkung bedeuten. Dem Einwand, dass hier zur Statistik von den unbehandelten Kindern nur die Todesfälle herangezogen werden, kann gegenübergestellt werden, dass mit einer einzigen Ausnahme sämtliche unbehandelten Fälle klinisch leichter als die behandelten erschienen und dass gerade in den Fällen, wo die Humanserumtherapie erst nach einigem Schwanken gemacht wurde, es stets zu einer prompten und glatten Heilung kam.

Wir sehen daher in der Behandlung der malignen Diphtherie mit antitoxinreichem Humanserum einen wesentlichen Fortschritt der Therapie, von dem ein Absinken der Diphtherielealität um etwa 50 % zu erwarten ist.

In aller letzter Zeit konnten unsere günstigen Erfahrungen mit Bluttransfusionen bei maligner Diphtherie im Wr. Neustädter Krankenhause von Prim. DIMMEL bestätigt werden.

E: 1.

## **A Consideration of the Possible Causes of the Prevalence of Rickets in Egypt.**

By **I. A. SABRI**, M.R.C.P., D.T.M. & H., London.  
Tutor in Diseases of Children, Faculty of Medicine, Cairo.

In a country like Egypt, where sunlight is abundant and breast-feeding predominant, one would naturally expect rickets to be a rare disease.

Indeed, this remained to be the general opinion until it was shown recently by SHAWKI (1) that rickets is a prevalent disorder among our infants.

When we bear in mind that more than 80 % of the Egyptian infants are exclusively breast-fed, and that the daily average of sunshine is about ten hours all the year round (3), such a high incidence of rickets seems astonishing.

In considering the aetiology of rickets from the dietetic point of view, one at once can exclude artificial feeding as a cause. This method of feeding has not yet gained a strong foothold in Egypt, and breast-feeding is still practically the only method adopted.

The undoubted superiority of human milk over cow's milk in clinical experience has led many authors to exaggerate the protective value of human milk against rickets.

Such exaggerations have been quite unjustifiable and even harmful as they have lead some physicians to believe that it is unnecessary to take any protective antirachitic measures with nursing infants.

Clinically, our recent statistics show that, in Cairo, where more than 80 % of infants are purely breast-fed, rickets affects practically 50 % of infants between the ages of six months and two years. (1)

Experimentally, on the other hand, the results obtained recently by FIKRI and myself (2) from work on the antirachitic factor in human and other animal milks used in infant feeding may here be mentioned.

To avoid as far as possible the fallacies that arise from experimenting with whole milk on albino rats, milk fat extracted in a special way was used.

The experiments can be divided into two main groups:

In the first group, the antirachitic powers of human, cow's and buffalo's milk-fats were tested, both before and after irradia-

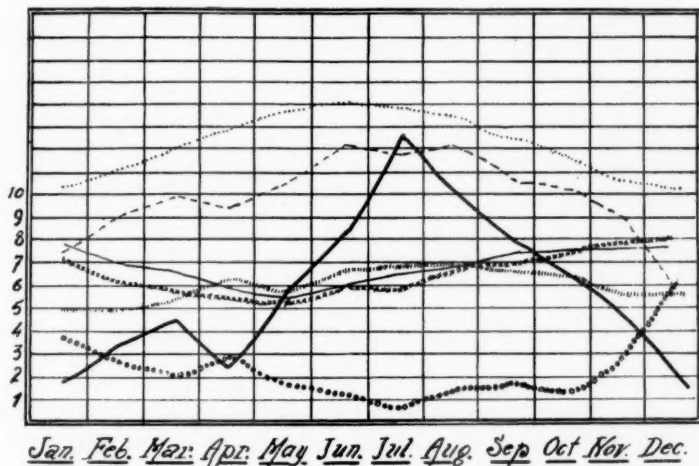


Figure 3. Graphs of mean of the month during the period -  
(Nov. 10. 1930-Nov. 10. 1931) U.V. (—), Sunshine hours (---),  
Possible sunshine hours (···), R.H. (x), Normal values  
of R.H. (v), Maximum temperature in sun (○), Clouds (\*)

tion with ultra-violet rays. It was found that these milks do not contain fully-formed vitamin-D in amounts of any practical value in the prevention of rickets.

On the other hand, they contain a precursor of vitamin-D (a provitamin) which on activation will be converted into vitamin-D in amounts sufficient to prevent the development of rickets.

No significant difference between human and cow's milk as regards their vitamin-D or provitamin content could be detected.

The conclusion from the above results would be, that the infant, whether naturally or artificially fed, receives most of the antirachitic factor in its milk supply in an inactive form. Unless this factor becomes activated by ultra-violet irradiations, no protection against rickets is provided.

In the second group of experiments, a trial was made to assess the provitamin-D content of milk obtained from various groups of women. It was found that, on the whole, the milk of mothers feeding rachitic infants is inferior in its provitamin-D content to that obtained from mothers nursing healthy non-rachitic children.

So, it is probable that some children are receiving in their milk supply smaller amounts of provitamin-D than others. Such children, put under the same conditions as others receiving an ample supply of the antirachitic factor, are naturally more prone to develop rickets.

The intimate relationship between rickets and sunlight is now well-recognised. It depends upon the beneficial ultra-violet rays of the solar spectrum.

It has been definitely proved that these rays, through a photochemical action upon a definite substance, «ergosterol or provitamin-D», produce active vitamin with specific antirachitic properties.

A child, therefore, in order to be protected from rickets, requires, in addition to a good supply of provitamin-D in its milk diet, sufficient doses of ultra-violet rays to activate his store of this provitamin. Failure in either factor, will necessarily lead to the development of rickets.

An important fact to note is that the dominant factor in regard to the antirachitic activity of the solar rays is not so much the number of hours of sunshine as their content of ultra-violet. Thus, while in Cairo the daily average hours of sunshine during the winter season is more than any Alpine resort, yet, as recent estimations have shown (3), the amount of ultra-violet rays is much inferior. The presence of certain physical and meteorological factors modify, to a great extent, the ultra-violet content



of sunshine by reflection, absorption etc. Sea, snow and certain types of clouds, for instance, increase the ultra-violet rays by reflection, while dust and humidity diminish them by absorption.

The estimations of ultra-violet rays in Cairo as worked out recently by OMAR (3), have shown two interesting points:

First, the quantity of ultra-violet rays present in the winter season in Cairo is much below that expected from the amount of sunshine.

Secondly, instead of a steady rise in the curve of ultra-violet rays in the spring season, as is the rule in most countries, a sharp drop takes place reaching its lowest level in April.

The explanation of this discrepancy lies in the fact that in Cairo, during the winter and spring seasons, the atmosphere is practically never free from dust and sand. These particles of dust absorb a good deal of the ultra-violet rays. The great spring drop in the curve of ultra-violet rays is due to the sand storms of «El-Khamaseen», which sweep over the Nile valley from the desert in April and May.

The deficiency of ultra-violet rays in Cairo apparently explains the prevalence of rickets in that city.

In conclusion, one main factor is probably responsible for the prevalence of rickets in Egypt and that is the actual insufficiency of ultra-violet rays in spite of the abundant sunlight. Human milk alone offers no protection against rickets, but defective pro-vitamin-D supply in the milk of certain mothers probably explains the occurrence of some cases of rickets in parts where abundant ultra-violet supply would prevent it, and where other known factors are not concerned.

#### References.

1. SHAWKI, I. Rickets in Egypt. Rep. Internat. Cong. Trop. Med., Hyg., Cairo 1928.
2. SABRI, I. A. & FIKRI, M. M. Experimental Study of the Antirachitic Factor in Human and other Animal Milks. Arch. Dis. Child. 7, 41, 1932.
3. OMAR, W. Measurements of the Biologically Active Ultra-violet Rays Sunlight in Cairo. J. Egypt. Med. Ass. 15, 12, 1932.

## Discussion:

Dr. CAROLINE MAULE, U. S. A.

Could not the high percentage of rickets be due to the custom of keeping the young children in the dark, windowless houses?

Is there not less rickets in the villages along the Nile than in the cities in the north of Egypt?

Dr. I. A. SABRI. (Reply.)

I studied the incidence of rickets in various parts of Upper Egypt and found that rickets is just as common there as it is in Cairo. In Assuan, for instance, rickets affects 48% of infants, in Assint 65%.

It is true that in the summer season, when there is abundant ultraviolet rays in our sunshine, we do not utilise a great part of these rays owing to the extreme heat which forces the people, especially children, to shut themselves up in houses during the greatest part of the day. The only sunshine we can enjoy is that of the winter and spring seasons. This, as I have just shown, is deficient in its ultraviolet contents.

The question of habitations undoubtedly plays a part but I believe it is of secondary importance.

E: 2.

### Über Hemmung spezifischer Rachitisheilung.

Von EMIL WIELAND, Basel.

Die moderne Lichttherapie der Rachitis, gleichgültig ob dieselbe als sog. *direkte* Lichttherapie mittelst Sonnenlicht oder mittelst einer der künstlichen ultravioletten Lichtquellen (Quarzlampe, etc.) zur Anwendung kommt, oder ob sie als sog. *indirekte* Lichttherapie mittelst einem der üblichen bestrahlten Ergosterinpräparate (*Vigantol*, *Radiostol*, *Uvosterol*, etc.), oder einem bestrahlten Nährmittel (*Milch*), oder endlich mittelst *Lebertran* erfolgt, führt bekanntlich bei jeder unkomplizierten floriden Rachitis in vier, längstens sechs Wochen zu einem sicheren *Heilerfolg*.

Ausnahmen sind selten und bisher noch am ehesten beobachtet und beschrieben *bei lange dauernden komplizierenden Krank-*

heiten infektiöser Natur (Grippe, sekundäre Dyspepsie, Otitis, Bronchopneumonie, Pyelitis, etc.). Während deren Dauer wird die spezifische Rachitisheilung unterbrochen oder doch auffällig verlangsamt (WIELAND, HOTTINGER, GYÖRGY u. a.). Akute intercurrente Infektionskrankheiten dagegen (Angina, Pneumonie, Diphtherie, etc.) üben nach unserer Erfahrung *keinen* verlangsamenden Einfluss aus auf das Heiltempo der spezifisch behandelten Säuglingsrachitis.

Neben diesen *exogenen* Faktoren gibt es aber auch bestimmte *endogene* Momente, Konstitutions- oder Organanomalien, welche Verlauf und Heiltempo der Rachitis maassgebend beeinflussen. Längst ist z. B. bekannt, dass die *Frühgeburt*, die *Zwillingsgeburt*, dass ferner gewisse chronische Darmleiden, wie *Coeliakie*, zu Rachitis nicht nur vermehrt disponieren, sondern auch deren Heilerfolg trotz spezifischer Behandlung erschweren und verlangsamten.

In letzter Zeit sind ferner vereinzelte Fälle publiziert worden von sog. »perenierender«, d. h. gegen *D-Vitamin* und gegen *Quarzlicht resistenter* florider Rachitis, deren Ursache bald auf eine schwere Leberschädigung (sog. hepatogene Rachitis GERSTENBERGER), bald einfach auf eine qualitativ ungenügende Ernährung mit konsekutiver Stoffwechselalteration (BOYD, BORNSCHEUER) zurückgeführt werden konnte.

Als weiterer bescheidener Beitrag zur Kenntnis derartiger, der spezifischen Rachitisheilung entgegenwirkender Momente, speziell des von den zwei letzterwähnten Autoren als ursächlich angeschuldigten *Ernährungsfaktors*, sei uns die Mitteilung nachstehender klinischer Beobachtung aus der *Basler Kinderklinik* gestattet.

Wir hatten kürzlich Gelegenheit einen 1 $\frac{3}{4}$  jährigen Rachitiker während der fünf Wintermonate auf der Klinik zu beobachten und zu behandeln, dessen floride Rachitis auf die bei uns von jeher übliche und bewährte *indirekte Lichttherapie mit bestrahlter Schweizer-Trockenmilch »Ravix«* zunächst, nämlich in den ersten drei Wochen ausgezeichnet reagierte, um nach vorübergehendem Aussetzen der bestrahlten Milch und gleichzeitigem Übergang zu

# Heilperiode

## December

SP: 123 m  
SC: 199

# Heilung — Stillstand

## Januar

SP: 137 m  
SC: 187

## Februar

SP: 147 m  
SC: 187

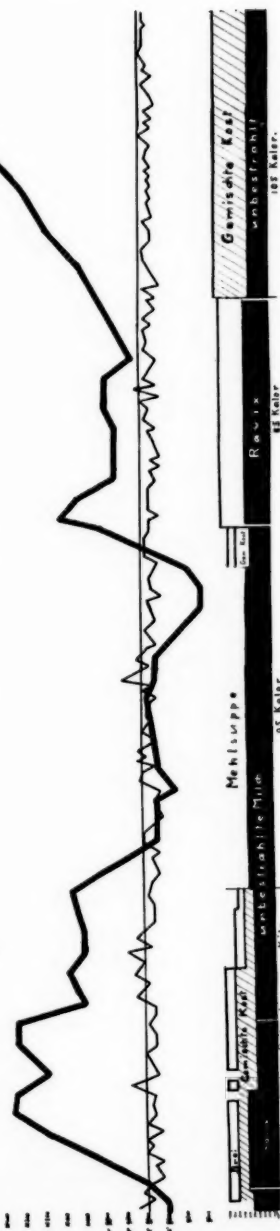
## März

SP: 157 m  
SC: 187

# II. Heilperiode

Bei Abwärtsgang auf dem  
Boden, keine Bewegung

SP: 167 m  
SC: 187



R. K. 1943

gewöhnlicher Milch-Mehl-Kost rasch wieder rückfällig zu werden. Trotz erneuter energischer Vitamin-D-Zufuhr (*Ravix*) während vier Wochen blieb die Rachitis völlig unbeeinflusst und das Körpergewicht zeigte abnehmende Tendenz. Erst eine kleine Diätveränderung, nämlich Rückkehr zur ursprünglichen gemischten Gemüse- und Obstdiät führte zu zweien Malen zunächst nur vorübergehende Besserung, schliesslich völlige Heilung herbei und zwar ohne erneute Vit. D-Zufuhr.

Über den eigenartig verlängerten, durch eine lange Stillstandsperiode ausgezeichneten Heilungsverlauf der betreffenden, unkomplizierten floriden Rachitis orientiert am besten die Kurve S. 448.

Erklärung der Kurve: Auf die *erste steile Heilperiode* der Rachitis vom 4.XII. 30 bis 20.XII. 30 bei D-Vitamin und gemischter Kost mit Gewichtszunahme bis auf 10 Kg 300 Gramm und Ansteigen des Blutphosphors von 2.3 mgr % auf 4.2 mgr % folgt eine lange, vom 21.XII. 30 bis 3.III. 31, also 2½ Monate dauernde, *völlige Stillstandsperiode* mit Rückgang des Körpergewichts und des erhöhten Serumphosphatspiegels auf 3.5 mgr %, und mit *Einbusse des wieder erlangten Stehvermögens* trotz erneuter energischer Vitamin-D-Zufuhr während fast vier Wochen.

Während dieser ganzen langen Stillstandsperiode zeigte das Kind niemals die geringsten Zeichen eines komplizierenden Infekts. Es bestand nie Schnupfen oder Husten, Temperatur stets normal, ebenso das Blutbild. Die gewöhnlichste Ursache einer Heilungsverzögerung, eine chronische interkurrente Krankheit, war auszuschliessen. Die Stillstandsperiode ging schliesslich über in eine *zweite Heilperiode*, die anfangs März mit steilem Gewichtsanstieg beginnt und nach wenigen Wochen mit völliger klinischer, radiologischer und blutchemischer Rachitisheilung endet. Und zwar einfach infolge der Abkehr von der bisherigen unbefriedigenden Milch-Mehl-Kost und der Rückkehr zur ursprünglichen gemischten Gemüse- und Obstdiät mit ihrem ganz unbedeutend erhöhten Kaloriengehalt (ca. 105 anstatt 95 Kalorien pro Kilo Körpergewicht) und ohne jede anderweitige spezifische Rachistherapie. Die Heilung der Rachitis erfolgte also auf *unspezifische* Weise.

*Aus der Krankengeschichte:*

Das beim Eintritt in die Kinderklinik 9.5 Kg schwere, gut genährte, aber völlig unbewegliche und stark schwitzende, florid rachitische Kind hatte unförmlich grossen Kopf (Umfang 50 cm) mit vorspringenden tubera frontalia, schmalen Thorax (45 cm), Rosenkranz, HARRISON'sche Furche, Froschbauch und starke Epiphysenaufreibungen an den schlaffen Beinen, die mit leichter Mühe hinter die Ohren zurückgeschlagenwer-



Fig. 2. Kr. Robert. 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Jahre alt. — Beim Klinikeintritt. — Schwerste floride Rachitis, kann weder sitzen noch stehen. — Tête carrée, Rosenkranz, Epiphysenschwellungen, Harrison, extreme Muskelschlaffheit, so dass die Füße mühelos hinter die Ohren geschlagen werden können.



Fig. 3. Kr. Robert. 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> J. alt beim Eintritt. Radiogramm der r. Hand: becherförmige Aushöhlung sämtlicher Epiphysen, schwache Kalkablagerung (osteoporose). — Bloss 2 kleine arrodiierte Handwurzelkerne. Ser. P = 2.3 m.gr %.

— Ser. Ca = 9.9 m.gr %.

den konnten (vgl. Photo Nr. 2, Kind beim Eintritt). Es war unfähig zu sitzen und zu stehen; die Extremitäten waren biegsam wie Kautschuk und schmerzten auf Druck stark.

Serum Phosphor — 2.3 mgr %

Serum Kalk — 9.9 mgr %

Das Radiogramm der Hand zeigt stärkste Auffaserung und becher-

förmige Aushöhlung der Epiphysen und bloss zwei undeutliche Knochenkerne in der Handwurzel (vgl. Photo Nr. 3, Handwurzel beim Eintritt).

*Erste Heilperiode:*

Schon nach den ersten 18 Tagen Behandlung mit D-Vitamin ( $\frac{1}{2}$  Liter bestrahlte Schweizer Trockenmilch »Ravix« por Tag = ca. 10—20 Tropfen Vigantol oder Radiostol) bei gemischter Kost stieg das Gewicht auf



Fig. 4. Kr. Robert. — Nach 3 Wochen spezifischer Behandlung mit »Ravix«. (Bestrahlter Schweizerischer Trockenmilch.) — Das vorher unbewegliche, vor Schmerzen schreiende Kind macht die ersten Stehversuche und richtet sich am Bettgitter spontan in die Höhe.



Fig. 5. Kr. Robert. Radiogramm der echten Hand nach 3 Wochen spezifischer Behandlung mit »Ravix« (Schweiz. Trockenmilch bestrahlt.) — Vermehrte Kalkeinlagerung. — Die becherförmigen Aushöhlungen in den Epiphysen sind etwas schwächer ausgeprägt. — Handwurzelknochen unverändert. Ser. P = 4.2 m.gr %. — Ser. Ca = 9.9 m.gr %.

10 Kg 30 Gramm. Das Kind begann zu sitzen, wurde beweglich, richtete sich am Bettgitter spontan auf (vgl. Photo Nr. 4). Der Serumphosphor stieg auf 4.2 mgr %, der Serumkalk auf 9.9 mgr %, das Radiogramm der Hand zeigte freilich bloss geringe frische Kalkeinlagerung (vgl. Radiogramm der Hand nach 18 Tagen »Ravix«, Photo Nr. 5).

*Aus der Krankengeschichte;*

Das beim Eintritt in die Kinderklinik 9.5 Kg schwere, gut genährte, aber völlig unbewegliche und stark schwitzende, florid rachitische Kind hatte unförmlich grossen Kopf (Umfang 50 cm) mit vorspringenden tubera frontalia, schmalen Thorax (45 cm), Rosenkranz, HARRISON'sche Furche, Froschbauch und starke Epiphysenaufreibungen an den schlaffen Beinen, die mit leichter Mühe hinter die Ohren zurückgeschlagen werden



Fig. 2. Kr. Robert. 1 $\frac{3}{4}$  Jahre alt. — Beim Klinikeintritt. — Schwerste floride Rachitis, kann weder sitzen noch stehen. — Tête carrée, Rosenkranz, Epiphysenschwellungen, Harrison, extreme Muskelschlaffheit, so dass die Füße mühelos hinter die Ohren geschlagen werden können.



Fig. 3. Kr. Robert. 1 $\frac{3}{4}$  J. alt beim Eintritt. Radiogramm der r. Hand: becherförmige Aushöhlung sämtlicher Epiphysen, schwache Kalkablagerung (osteoporose). — Bloss 2 kleine arrodierte Handwurzelkerne. Ser. P = 2.3 m.gr %. — Ser. Ca = 9.9 m.gr %.

den konnten (vgl. Photo Nr. 2, Kind beim Eintritt). Es war unfähig zu sitzen und zu stehen; die Extremitäten waren biegsam wie Kautschuk und schmerzten auf Druck stark.

Serum Phosphor — 2.3 mgr %

Serum Kalk — 9.9 mgr %

Das Radiogramm der Hand zeigt stärkste Auffaserung und becher-



förmige Aushöhlung der Epiphysen und bloss zwei undeutliche Knochenkerne in der Handwurzel (vgl. Photo Nr. 3, Handwurzel beim Eintritt).

*Erste Heilperiode:*

Schon nach den ersten 18 Tagen Behandlung mit D-Vitamin ( $\frac{1}{2}$  Liter bestrahlte Schweizer Trockenmilch »Ravix» por Tag = ca. 10—20 Tropfen Vigantol oder Radiostol) bei gemischter Kost stieg das Gewicht auf



Fig. 4. Kr. Robert. — Nach 3 Wochen spezifischer Behandlung mit »Ravix». (Bestrahlter Schweizerischer Trockenmilch.) — Das vorher unbewegliche, vor Schmerzen schreiende Kind macht die ersten Stehversuche und richtet sich am Bettgitter spontan in die Höhe.



Fig. 5. Kr. Robert. Radiogramm der echten Hand nach 3 Wochen spezifischer Behandlung mit »Ravix» (Schweiz. Trockenmilch bestrahlt.) — Vermehrte Kalkeinlagerung. — Die becherförmigen Aushöhlungen in den Epiphysen sind etwas schwächer ausgeprägt. — Handwurzelknochen unverändert. Ser. P = 4.2 m.gr %. — Ser. Ca = 9.9 m.gr %.

10 Kg 30 Gramm. Das Kind begann zu sitzen, wurde beweglich, richtete sich am Bettgitter spontan auf (vgl. Photo Nr. 4). Der Serumphosphor stieg auf 4.2 mgr %, der Serunkalk auf 9.9 mgr %, das Radiogramm der Hand zeigte freilich bloss geringe frische Kalkeinlagerung (vgl. Radiogramm der Hand nach 18 Tagen »Ravix», Photo Nr. 5).

*Stillstandsperiode:*

Diese erste vielversprechende Heilperiode wurde abgelöst durch eine vom 21.XII. 30 bis 3.III. 31 dauernde, also  $2\frac{1}{2}$  Monate lange Periode völligen Heilungs- und Gewichtsstandes bei der üblichen Milch-Mehl-Kost, nur einmal unterbrochen durch einen vorübergehenden Gewichtsanstieg auf Gemüsezulage. Trotz erneuter energischer Vitamin-D-Zufuhr während vier Wochen sank im Verlauf derselben der Serumphosphor



Fig. 6. Radiogramm der rechten Hand im März nach vergeblicher erneuter Behandlung mit bestrahlter Trockenmilch während 4 Wochen: Verkalkung wie Ende December, vielleicht Knochenstructuren etwas deutlicher, aber Handwurzelkerne fast unverändert. — Absinken des Serumphosphors auf 3.6 m.gr%. — Ansteigen des Serumkalks auf 13.8 m.gr%.



Fig. 7. Kr. R. 2 Jahre alt. — Radiogramm der rechten Hand Ende April am Ende der langen Stillstandsperiode: Reichliche frische Kalkeinlagerung in sämtlichen Knochen. Auffüllung der Aushöhlungen in den Epiphysen, woselbst überall frische dunkle Querschatten. — Handwurzelkerne grösser, frisch aufgetreten Kern der untern Radiusepiphyse. — Ser. P = 7 m.gr%. — Ser. Ca = 10.5m.gr%.

auf 3.6 mgr% unter Ansteigen des Serumkalks auf 13.8 mgr%. Das Radiogramm der Hand zeigte keinerlei Besserung (vgl. Photo Nr. 6). Die Unterschenkel blieben biegsam und schmerzhaft, das Kind wurde sichtlich schwächer, blasser und begann sein eben erworbenes Stehvermögen wieder einzubüßen.

*Zweite Heilperiode:*

Erst als, unter Versicht auf jede weitere Vitamin-D-Zufuhr (»Ravix«), versuchsweise wieder die gemischte Kost der ersten steilen Heilperiode gereicht wurde, nahm Apetenz, Gewicht und Haemoglobin zu, gleichzeitig heilte die Rachitis in wenigen Wochen aus. Der Serumphosphor stieg auf 7.0 mgr %, der Serumkalk ging zurück auf 10.5 mgr % unter reichlicher Einlagerung von Kalk in der Handwurzel und Aus-



Fig. 8. Kr. Robert. 2 Jahre alt. — Beim Austritt aus der Kinderklinik im April nach  $\frac{1}{2}$ jährigem Aufenthalt daselbst: Pat. steht aufrecht, wenn unterstützt. — Skelett völlig schmerzfrei und hart. — Bloss Unterschenkel noch deutlich geschweift und starke Plattfüsse, lauter Zeichen *abgelaufener* schwerer Rachitis.

bildung des unteren Radiuskerns (vgl. Photo Nr. 7, reichliche frische Kalkbildung, Heilungsprozess). Das Kind stand aufrecht frei auf seinen noch gekrümmten, jetzt aber harten Beinen (vgl. Photo Nr. 8) und wurde mit einem Gewicht von 11 Kg geheilt entlassen.

Die zweite oder definitive Heilperiode war also herbeigeführt worden ohne jede weitere spezifische Rachitisbehandlung ausschliesslich infolge Diätwechsels: Ersatz der bisherigen Milch-Mehl-Zwieback-Kost durch die, zwar nur wenig kalorienreichere, aber *viel mannigfaltigere Obst- und Gemüsekost*, die von dem Kind mit mehr Lust genommen wurde, und unter der es sichtlich aufblühte.

Da Nahrungssteigerung, wie jede Mästung, den rachitischen Krankheitsprozess an sich eher ungünstig beeinflusst, Nahrungskarenz also Hunger dagegen nach CZERNY, JUNDELL, GYÖRGY und *eigenen* Erfahrungen direkt günstig, d. h. rachitisheilend wirkt, so konnte die Ursache für den plötzlichen *Heilerfolg auf blossen Diätwechsel* hin, zum vornherein nicht in einem *quantitativen*, sondern bloss in einem *qualitativen Ungenügen* der bisherigen Nahrung gelegen sein. Dass es aber wirklich die *Nahrung* und zwar die *Qualität* der Nahrung war, welche sowohl den Stillstand des rachitischen Heilungsprozesses trotz Vitamin-D-Zufuhr verursachte, als schliesslich auch die plötzliche Heilung *ohne* Vitamin-D bewirkte, das beweist der jeweilige Umschwung zur Besserung, sobald *ceteris paribus* die *Nahrung geändert*, d. h. abwechslungs- und *vitaminreicher* gestaltet wurde: Das erste Mal während der 18-tägigen ersten Heil- oder »Ravix«-Periode mit gleichzeitiger Gemüsekost, das zweite Mal in der Mitte der langen Stillstandsperiode in Gestalt einer vorübergehenden Gewichtszunahme während des 5 Tage dauernden Ersatzes der Milch-Mehl-Kost durch Gemüsekost (vgl. Kurve Photo 1), das dritte Mal am Ende des langen Heilungsstillstandes, als die sonst so zuverlässige bestrahlte Milch und die Zwiebackmehlsuppe durch das gleiche Quantum gewöhnliche Vollmilch und *Gemüsekost* ersetzt wurde.

Das Versagen des D-Vitamins und gleichzeitig der Umschwung zur Besserung *erst infolge des Diätwechsels* ist ein Vorgang, den wir seit Einführung der indirekten Lichttherapie noch nie bei einer floriden Rachitis erlebt haben. Im Gegenteil konnten wir uns speziell in den ersten Jahren der spezifischen Rachitisbehandlung mit bestrahlter Trockenmilch immer wieder aufs Neue von der Tatsache überzeugen, dass *Vigantol* und ebenso

der spezifische Antirachitiskfaktor in der bestrahlten *Milch* trotz unzuweckmässiger Diät, d. h. selbst bei Vollmilchmast mit »*Ravia*» in übergrossen, an sich schädlichen Mengen gleichwohl Heilung der Rachitis bewirkt. Der hochwirksame D-Faktor überwindet heute mit andern Worten selbst den hemmenden, rachitogenen Einfluss der Vollmilchmast.

Der Heileffekt der gemischten Kost in unserem obigen Fall erinnert an die Zeit unmittelbar vor Entdeckung des D-Faktors und des bestrahlten Cholesterins. An die Zeit, wo wir mit HEUBNER, CZERNY, JUNDELL, FEER u. a. nicht nur die früher übliche Milchmast als direkt rachitogen erkannt und bekämpft hatten, sondern auch mit MELLANBY, FREISE, ARON, RUPPRECHT, GYÖRGY u. a. die beste Behandlung der Rachitis in *reichlicher Gemüsezufuhr und frischen Pflanzenpressäften* erblickten, speziell in den sog. »ansatzfördernden« (ARON) und besonders stark A- und B-vitaminreichen Kohl-, Spinat- und Kabisarten; ebenso im frischen Mohrrübenpressaft (CZERNY) und im Karottenpressaft (FREISE), welchen bekanntlich lange Zeit und in weitesten ärztlichen Kreisen eine direkte *antirachitogene Spezialwirkung* zugeschrieben worden ist.

Es ist heute über die seinerzeit vielgerühmten Erfolge der reinen *Gemüse- und Pressafttherapie bei Rachitis* im allgemeinen recht stille geworden, vielleicht allzu still! Wissen wir doch, namentlich seit den neueren vergleichenden Untersuchungen von A. F. HESS, dass es sich bei diesen Gemüsearten und frischen Pressäften um unspezifische, d. h. ohne Vermittlung des D-Vitamins erfolgende (GYÖRGY) antirachitische Wirkungen handelt, über deren Angriffspunkte im Organismus unseres Wissens noch nichts sicheres bekannt ist. Das schliesst keineswegs aus, dass nicht eines Tages alle, oder doch bestimmte dieser *diätetischen* antirachitischen Heilfaktoren aufs Neue Bedeutung erlangen für die Rachistherapie.

Lässt sich auch das langsame, bestenfalls viele *Monate* dauernde Heiltempo der Rachitis in der Zeit *vor* Entdeckung des D-Vitamins, als man sich noch mit diesen rein diätetischen Heilfaktoren und etwa noch mit Lebertran begnügen musste, nur sehr unvollkommen vergleichen mit dem Eiltempo der spezifischen

Rachitisheilung — (höchstens ebenso viele *Wochen!*) — in heutiger Zeit, so machen wir uns doch noch heute gerne und allgemein, speziell bei älteren Rachitikern, diese eigenartige günstige Einwirkung der gemischten Kost und der Pflanzensäfte auf den Rachitisverlauf zunutze: Das Optimum spezifischer Rachitisheilung erzielen wir bekanntlich durch Vitamin-D-Zufuhr («Ravix», Vigantol, Quarzlicht) bei gleichzeitiger gemischter Kost mit *Milchkarenz*.

Unser obiger Fall scheint somit zunächst kaum etwas anderes zu illustrieren, als den längst bekannten und früher noch mehr als heute beachteten, obgleich noch keineswegs restlos erklärten Nutzen des *Ernährungsfaktors*, speziell der *gemischten Kost* auf Rachitis im Vergleich zur reinen Milch-Mehl-Kost, wie sie beim jungen Säugling üblich ist. Allein er erhält seinen Wert und *eigentliche Bedeutung* durch den Umstand, dass die bewährte moderne Vitamin-D-Therapie durchaus ungewöhnlicherweise viele Wochen lang versagte, der D-Faktor gleichsam durch den Ernährungsfaktor in seiner Wirkung gehemmt wurde; und dass es schliesslich nicht sowohl der spezifische Antirachitisfaktor war, welcher die Heilung herbeiführte, als vielmehr die «unspezifischen» rein diätetischen Faktoren.

Bemerkenswerterweise machen nun neuerdings einige jüngere Autoren für den besprochenen «antirachitogenen» Einfluss der gemischten Gemüse- und Obstdiät nicht sowohl deren Vitaminreichtum, als vielmehr deren ausgesprochen basischen Charakter verantwortlich.

BOYD, kürzlich auch BORNSCHEUER an der *Marburger Kinderklinik* (FREUDENREICH) haben über Fälle berichtet von «endogenen», gegen D-Vitamin und Licht resistenter Rachitis, die erst durch tägliche Natrium bicarbonicum Zulage (BOYD), resp. durch Übergang von der gewöhnlichen eiweissreichen *sauren* Klinikkost zu stark *basischer* Gemüse-Obst-Diät (BORNSCHEUER) geheilt wurde. Auf Grund eingehender vergleichender Stoffwechseluntersuchung während der gewöhnlichen (sauren) und während der basischen Kostperiode konnte BORNSCHEUER zeigen, dass gleichzeitig mit dem klinischen Heilungsbeginn der Rachitis im Verlaufe der basischen Kostperiode auch eine erhöhte Kalk-

und Phosphorretention, radiologisch frische Kalkeinlagerung im Skelett und eine Zunahme der Alkalireserve im Blut eintrat.

Über ähnliche genaue Untersuchungen verfügen wir leider bei unserem Falle nicht. Eine nachträgliche Bestimmung der Säure-Basen-Aequivalente in der Nahrung unseres Rachitikers während seiner verschiedenen Ernährungsperioden nach SCHALL und HEISLER ergab höchstens insofern ähnliche Verhältnisse, als zwar die Kost nie ausgesprochen sauer, der Basenüberschuss der Nahrung während der langen Stillstandsperiode aber ungleich niedriger war, als zur Zeit der zweiten Heilperiode, wo gemischte Kost verabreicht wurde. Ob wir berechtigt sind, ähnlich wie BORNSCHEUER, in unserem obigen, durch blossen Diätwechsel nach ungenügender D-Vitaminzufuhr zur Heilung gebrachten Fall von renitenter Rachitis einen Beweis zu erblicken für die ursächliche Bedeutung einer Störung des »Säuren-Basen-Gleichgewichts« bei Rachitis, der auch in therapeutischer Hinsicht Beachtung verdient, wagen wir nicht zu entscheiden. So viel scheinen uns aber beide Beobachtungen zu lehren (und zwar in Übereinstimmung mit der altbekannten empirischen Tatsache vom Nutzen einer möglichst gemischten Kost bei Rachitis): Dass man nämlich gut tut neben dem heute im Mittelpunkt der ganzen Rachitisfrage stehenden heilkräftigen *Lichtfaktor* den früher weit überschätzten, aber augenscheinlich doch in bestimmter Weise wirksamen *Ernährungsfaktor* nicht zu vernachlässigen.

#### **Zusammenfassung.**

Mitteilung eines Falles von florider Rachitis bei einem 1 $\frac{3}{4}$  jährigen Knaben, dessen Rachitis auf bestrahlte Milch neben gemischter Kost klinisch, blutchemisch und radiologisch zunächst prompt zurückging, um bei Rückkehr zur gewöhnlichen Milch-Mehl-Kost trotz weiterer Vitamin-D-Zufuhr 2 $\frac{1}{2}$  Monate lang stationär zu bleiben. Erst Rückkehr zur gemischten, vitaminreichen Kost der Anfangsperiode führte in wenigen Wochen die definitive Heilung herbei. Und zwar ohne jede weitere Vitamin-D-Zufuhr.

Die Beobachtung wird als stringenter klinischer Beweis bewertet für die *actiologische* Bewertung des heute neben dem Licht-

faktor im allgemeinen vielleicht etwas zu sehr vernachlässigten reinen *Ernährungsfaktor im Rahmen des rachitischen Prozesses*: Beruhe der Einfluss der Nahrung nun auf ihrem wechselnden Vitamingehalt, oder nach neueren Vermutungen (BOYD, BORN-SCHEUER) auf ihren ungleichen chemischen Valenzen (Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts), oder vielleicht noch auf andern, zur Zeit unbekannten Faktoren.

#### Discussion:

Dr. BENJAMIN KRAMER, New-York.

Professor WIELAND's report again emphasizes the importance of dietary factors other than vitamin D in the cure of infantile rickets. Dr. HESS has pointed out the discrepancy between the antirachitic potency of material assayed on the rachitic rat and the same materials fed to children. Directly irradiated milk is said to be more potent than yeast milk. This in turn is more potent than Cod Liver Oil which is far more effective than viosterol. The reason for this superiority of one or the other is not clear. In some recent studies on the clinical value of directly irradiated milk and yeast milk we could find no difference in the curative value of these two milks. We were able to obtain healing with as little as 40 Steenbock units of vitamin D when given in one quart of cow's milk along with cereal and orange juice. The extra calcium and phosphorus may possibly explain the effectiveness of such small doses of vitamin D in irradiated or yeast milk. From previous experience the same can be accomplished with three teaspoonfuls of Cod Liver Oil or about 200 units of vitamin D. This work should be repeated with the other dietary factors the same as when Vitamin D milk is given.

Dr. WIELAND's chart indicates that the dried vitamin D initiated healing. This was shown clinically and by blood examination. With further treatment healing ceased and the rachitic process again became active. This fact raises the question of the potency of the batch of irradiated milk fed during the second stage of the treatment. We are unable to answer this question since the particular sample of irradiated milk used during this period was not assayed as to its vitamin D content.

Dr. E. WIELAND. (Reply.)

In answer to Dr. KRAMER it is natural to explain the failure of the irradiated dried milk by imagining a loss of vitamin D i. e. a »stales« milk. But this has not been the case. We used the same irradiated



dried milk in a great many other cases of rickets and always with good result. Although the milk used has not been standardized it may be stated that it has been very satisfactory for producing rapid healing. The reason of the failure must lie in the food used. The food might have been defective in vitamins, or too acid. (BOYD, BORNSCHEUER.) The irradiated Swiss dried milk is always used in the Bâle Sick Children's Clinic and is sometimes more active than the usual doses of Vigantol, Viosterol or Radiostol.

It looks to me, as if there might be some other factor still required for the healing of rickets, in addition to the vitamin D. What this other factor is, I cannot tell, but I think Dr. A. F. HESS might be able to tell you more about it.

E: 3.

### **Chemical and Histological Studies of Bones and Teeth of New Born Infants.**

By **KIRSTEN UTHEIM TOVERUD** and **GUTTORM TOVERUD**, Oslo.

From the Pathological and Obstetrical Department of the University and the Pathological and Pedodontic Department of the Dental School of Norway.

During the last 6 years we have studied the Ca and P metabolism during pregnancy and lactation. The result of 69 metabolism-experiments on 30 women have shown that a negative Ca balance is of common occurrence during the last 2 months of pregnancy, when the women are taking an unregulated diet containing from 0.5—1.5 gram Ca daily. This negative balance could be made positive or less negative by increasing the Ca intake to 1.6—2.0 gram and the P intake to 1.8—2.0 gram daily.

In the majority of cases cod liver oil or a vitamin D preparation did not affect the negative balance, when the Ca and P intake was low. When the Ca intake was fairly high a negative Ca balance could be made positive by addition of cod liver oil to the diet.

Metabolism experiments were then performed on dogs during gestation. One dog was given a diet deficient in fat-soluble vitamins and Ca and P, another a diet deficient in Ca and P alone.

Both experimental bitches gave birth to puppies with a lowered ash content and Ca content of ash of the bones as well as of the whole body. These puppies were highly prone to the development of rickets especially those of the first bitch, when reared on a rachitogenic diet. That is, the symptoms of rickets developed earlier and became more severe than in puppies given the same rachitogenic diet after weaning but born of a mother with a normal diet during gestation.

The question then arises: Does the same take place in human beings? Does the same bone of different infants vary in composition? Or is the development of the skeleton of the human foetus independent of the nutritional state of the mother during pregnancy? It is well known that the pathological conditions, which interest us in this connection, rickets, osteoporosis and dental caries, are diseases mainly of postnatal origin. The difference in liability, however, is so marked in some infants, that a factor of congenital origin may be thought of as well.

As far as we can judge from the literature, the composition of the bones and structure of the teeth of the newborn have usually not been considered in relation to the nutrition of the pregnant woman, a recent study of BOOHER and HANSMANN (1) excepted. These authors draw the conclusion, on the basis of 8 analyses of newborn infants, that the normal human foetus may be regarded as entirely parasitic upon the maternal organism with respect to the deposition of inorganic constituents of the bones. During the last part of pregnancy not less than 6 of these 8 women had a Ca intake which was near the optimum for a pregnant woman according to our previous investigations (2). All of them had an additional vitamin D intake added to the diet for the last 4—72 days of pregnancy. The nutritional conditions for calcification have evidently been far better than we may expect to find them among pregnant women, at least in this country.

This material consists of 75 infants who died at the Obstetrical Department of the University of Norway. Infants with malformations and lues have been excluded from the material. 33 are full term infants, 32 are premature and 10 are twins. The full term as well as the premature infants are divided into 2

groups according to the diet of the mother during pregnancy: averagely good and poor. Twins are considered separately.

When the diet has been characterized as averagely good, it has consisted of 3 meals mainly containing bread and butter, one warm meal containing meat or fish daily with cabbage, carrots and other vegetables 2—3 times a week. The milk intake has usually been  $\frac{1}{2}$ —1 litre a day. Of fruit, oranges are used much in this country besides different sort of berries during summer and early fall. The diet is called poor, when it has consisted entirely of meat, fish and bread with hardly any milk, vegetables and fruit.

We have taken for examination the epiphysis and always the same length of the shaft of the 4th rib and a fixed area of the parietal bone in size  $2 \times 1.5$  cm., at a distance of 2 cm. in front of the small fontanelle, close to the longitudinal suture. After having removed all soft tissue, the bones were kept in alcohol for a month before being analysed, then extracted in ether, dried to constant weight, ashed and Ca, P and Mg determined in the ash according to a modification of McCrudden's method, according to Brigg's modification of Bell Doisy's method and according to Brigg's method respectively. For each bone 2 analyses have always been made and the difference of variation has never exceeded 0.3 %.

Table 1. *Analyses of the Parietal Bone.*

	Number of cases	% ash of dry w.	% Ca of dry w.	% Ca of ash.	% P of ash.
Full term infants born of mothers with averagely good diet during pregnancy . . . .	26	60.31	24.01	39.74	17.63
Full term infants born of mothers with deficient diet during pregnancy . . . . .	7	59.56	22.46	38.44	17.66
Premature infants born of mothers with averagely good diet during pregnancy . .	21	57.86	21.93	38.01	17.35
Premature infants born of mothers with deficient diet during pregnancy . . . .	11	54.06	20.03	37.03	17.07
Twins . . . . .	10	57.35	21.88	37.77	17.29

Table 2. *Analyses of the 4th Rib.*

	Number of cases	% ash of dry w.	% Ca of dry w.	% Ca of ash.	% P of ash.
Full term infants born of mothers with averagely good diet during pregnancy . . . . .	26	55.65	21.65	38.42	17.43
Full term infants born of mothers with insufficient diet during pregnancy . . . . .	7	55.42	20.57	37.89	17.31
Premature infants born of mothers with averagely good diet during pregnancy . . . . .	20	56.68	20.91	36.90	17.11
Premature infants born of mothers with insufficient diet during pregnancy . . . . .	11	53.71	19.45	36.29	17.83
Twins . . . . .	10	53.93	20.11	37.13	17.37

From table 1 may be seen, that the average Ca content of the ash of the parietal bone of full-term infants born of mothers with averagely good diet during pregnancy is 39.74 % whereas the same figure for infants born of mothers with deficient diet is 38.43 %, 1.3 % lower. In the ribs a difference is also noticed, though smaller. (Table 2.)

As to the premature infants all figures are lower than those of full term infants. Here, as well, we notice a difference in the bone composition between the infants born of mothers with averagely good and deficient diet during pregnancy. As one might think that the age in foetal weeks may be the determining factor in the composition of the osseous system of premature infants, they have all been arranged according to their age in foetal weeks.

Table 3. *Analyses of the Parietal Bone of Premature Infants arranged according to their Age in Foetal Weeks.*

Age of infant in foetal weeks	Number of inf. exam.	% ash of dry w.	% Ca of dry w.	% Ca of ash	% P of ash
30	3	55.88	21.35	37.78	17.18
32	6	56.96	20.75	37.06	17.54
34	3	53.99	20.15	37.35	16.78
36	11	56.51	21.48	38.01	17.04
37	5	57.97	21.83	37.69	17.17
38	4	57.11	21.74	38.19	17.35

We see from table 3 that the age in foetal weeks cannot be the one determining factor in the composition of the osseous system as 30 weeks old infants have a higher ash and Ca content than 34 weeks old infants and 36 weeks old infants have a higher Ca content of ash than those 37 weeks old.

The chemical composition of bone has been much discussed. Most of the investigators probably agree in the conclusion of

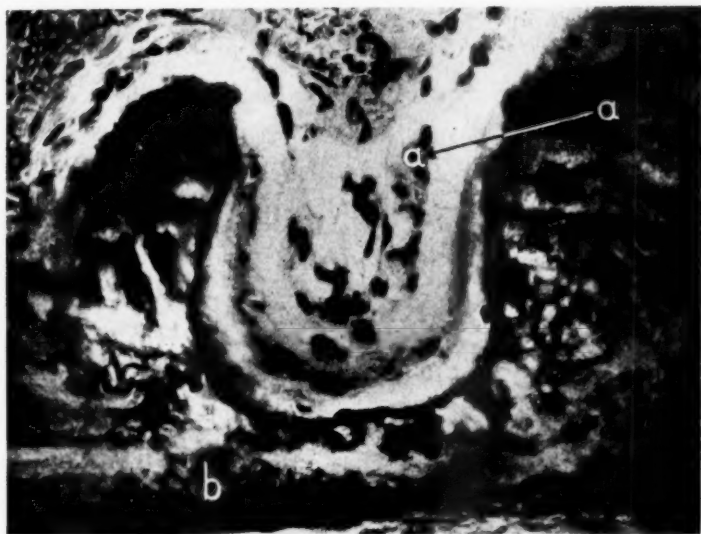


Fig. 1. Demonstrates enlarged osteoid zone containing numerous cells (a).  
The calcified ground substance rich in osteocytes (b).

ROSEBERRY, HASTINGS and MORSE (3) that bone and dentin contain a crystalline mineral of the apatite series having the formula of  $\text{CaCO}_3 \cdot \text{N Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  where N is not less than 2 nor greater than 3. As the P content according to our analyses is very constant it may be the Ca bound as calcium carbonate which is the variable part of the substance.

Histological studies of the first 25 cases have revealed variation in size of the osteoid zones of the bone trabeculae of dif-

ferent infants, in the size and number of bone cells and in the amount of ground substance.

An osteoid zone of 10 micron has been found in most of the cases. An osteoid zone between 20 and 30 micron has been found in the parietal bone of 5 cases, of which 2 are premature infants, 1 full term infant born of a mother with a fairly good diet but having hydramnion and 2 full term infants born of a mother with

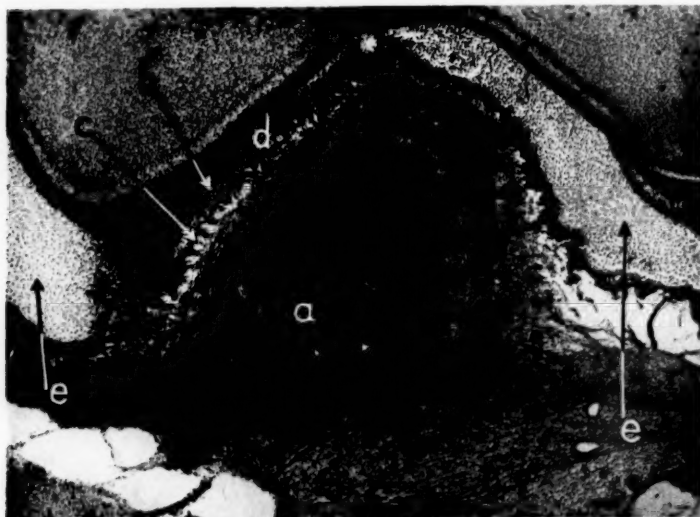


Fig. 2. Demonstrates a hemorrhage (a) in the tooth follicle close to the outer enamel epithelium (b) (the arrow should point 3 mm. further). Here we find vacuoles (c). Changes in the enamel pulp corresponding to the haemorrhage is plainly seen (d). Normal enamel pulp (e).

a deficient diet during pregnancy. In some of these cases the bone cells are small and numerous with small amount of ground substance between. See fig. 1. Histological studies of 16 jaws have, besides small and numerous bone cells and fibrous tissue in the bone marrow, shown haemorrhages partly organized in 10 infants. Of these 5 are full term, 4 premature and 1 twin. The haemorrhages with oedema have particularly been localized around the teeth and partly destroying the tissue of the tooth-forming

organ. From figs. 2 and 3 we may see a large haematoma pressing on the enamel pulp which for that reason has undergone destruction in a large area. In fig. 3 are seen polyblasts and giant-cells scattered throughout the haematoma showing that the hemorrhage has taken place several days, (at least 1 week) before the death of the infant.<sup>1</sup>

If we try to draw any practical conclusions from these chem-

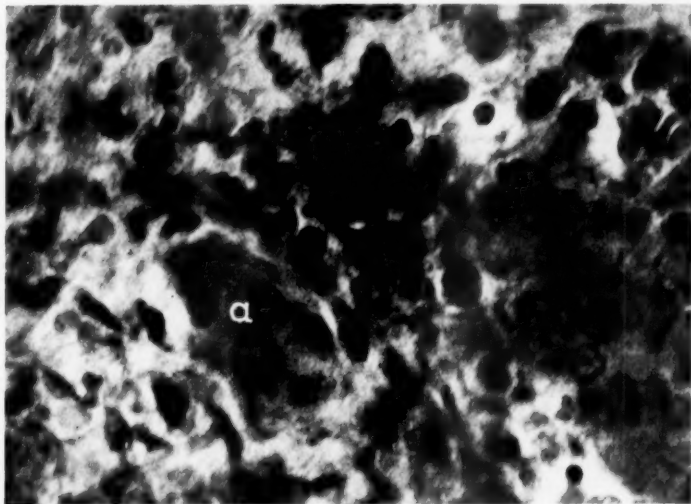


Fig. 3. Demonstrates a localized area of hemorrhage. The presence of giant cells (a) which contain rests of blood cells in the protoplasm and different polyblasts point in the direction of resorption and organization of the haemorrhage.

ical and histological findings we may say that there is every reason to believe that a bone with a low ash and a low Ca from birth is more disposed to the development of a rachitic or osteoporotic process during deficient postnatal feeding than a bone of a completely normal structure at birth. In this greater or smaller deviation from normal, together with a possible low storage of

<sup>1</sup> We extend our best thanks to professor dr. HÄUPL, the chief of the Pathological Department of the Dental School for preparing and examining the histological sections.

vitamin D, we may in some cases find an explanation of the great difference in liability to these diseases. The great disposition of premature infants to pathological processes in the bones, particularly to the early development of osteoporosis, during the first 4 months of life may well be explained by the low ash and Ca content of bone and the small bone cells with small amount of ground substance and somewhat enlarged osteoid zones found particularly in these cases. Table 1 shows that there is a difference of 6.25 % in ash of dry weight, 4 % in Ca of dry weight and 2.71 % in Ca of ash between the best group of full term infants and the poorest group of premature infants.

The haemorrhages and oedema found in 63 % of the jaws examined has a bearing on the general question of haemorrhages in new born infants, telling us that some of these haemorrhages occur a considerable time before the death of the infant. The etiology is evidently of different character for different infants and will not be discussed at present. Detailed studies of the whole autopsy material will be published later. In this preliminary report we just want to stress that haemorrhages and oedema in the developing organ of teeth has to be considered as one of the causes of hypoplasias in teeth besides other conditions well known to produce such changes in the tooth-forming organ.

We are indebted to the chiefs of the Pathological and Obstetrical Departments, Professor HARBITZ and Professor SUNDE, for permission to use the material.

#### References.

1. BOOHER and HANSMANN: *The Journ. of Biol. Chem.* 94, 195, 1931.
2. K. U. TOVERUD and G. TOVERUD: *Acta Pædiatrica*, Vol. XII, Suppl. II, 1931.
3. ROSEBERRY, HASTINGS, BAIRD and MORSE: *Journ. of Biol. Chem.* 90, 395, 191.

#### Discussion:

Dr. BENJAMIN KRAMER, New York.

In the quantitative chemical analysis of bone there is one difficulty and one danger. The difficulty is the exact quantitative determination of carbonate, while the danger is the loss of inorganic phosphate when dry ashing is used and the conversion of organic into inorganic phosphorus. Failure to recognise this danger leads to erroneous results in



the phosphorus determination while the omission of carbonate determinations makes the calculation of residual Ca/P ratios impossible. Therefore before one can evaluate these results we must know more about the chemical methods used.

Dr. K. U. TOVERUD. (In reply.)

Dr. Kramer's remark about the Ca/P ratio is somewhat difficult to understand in connection with this paper as we have not considered the Ca/P ratio in the discussion of the results. It is the finding of a lowering of Ca of the ash and the dry weight of the bone which has been considered.

Determination of carbonic acid has not been performed.

It is the total phosphorus which has been determined.

We are fully aware of the possibility of losing small amounts of P by dry ashing but this should be negligible, and as exactly the same ashing process has been used throughout all analyses the possible loss would probably be the same. We furthermore find the phosphorus figures very constant in all analyses which point to the fact, that this possible loss has evidently not been of any significance.

E: 4.

### **The Fate of Various Antirachitics within the Body.**

By **ALFRED F. HESS**, New York.

Some three years ago it was shown that the assumption that the potency of one antirachitic can be expressed interchangeably in terms of another, does not accord with clinical experience (1); for example, many more »rat units« of viosterol (vigantol) than of cod liver oil were found necessary to protect or to cure infants. This inconsistency was found to hold true to even a greater extent for irradiated milk which required a surprisingly small number of rat units, only about one-fifteenth as many as of the irradiated ergosterol solution, judging by clinical observation of a large series of cases.

During the past winter this interesting subject has been studied in the clinic with greater precision and has led essentially to the same conclusion. It seems hardly necessary to describe this investigation in detail as the particulars may be found elsewhere (2). It may be stated, however, that the irradiated milk

was activated by means of carbon arcs and that great care was exercised to provide uniformity in the amount and character of the applied energy, that it was subjected to the rays for a period

Table 1. *Healing Brought About by the Minimal Curative Dose of Various Antirachitic Agents.*

Antirachitic agent	Rat units	Date begun	Dose	No. of rat units given	Roentgenologic Rickets	
					At onset	Healing (4 weeks)
Irradiated milk	56 per liter	3.3	750 cc.	42	Marked	+++
		2.12			Slight	+
		2.17			Marked	+++±
		3.17			"	+++ <sup>1</sup>
		3.3	500 cc.	28	"	?
		2.24			Slight	++
		2.24			Moderate	+±
		2.27			Slight	+±
		2.27			"	+
		2.27			"	+
		3.1	750 cc.	90	Moderate	+++±
		2.7			"	++
Yeast Milk	120 per liter	2.7			Sl. to Mod.	+
		2.1			"	+
		2.1			"	+
		2.1			Moderate	+±
		3.2			"	++
	80 per liter	2.8		60	Sl. to Mod.	+
		2.1			Slight	+±
		2.2			Moderate	++
		3.18			Slight	0
		3.3	4 drops	320	Moderate	+±
Viosterol	80 per drop	3.3			Sl. to Mod.	++
		3.10			Slight	+
		3.3			Marked	0
		3.3			Moderate	?
		3.10			Slight	?
		3.2			"	?
		3.2			"	+
		3.2			"	+

of only sixteen seconds, that it developed a potency of 50 to 60 rat units per liter and that the unitage was remarkably constant. The accompanying table (Table 1) summarizes the result of the clinical tests of the past winter and shows once more that, *from the standpoint of unitage, irradiated milk is preeminent for the*

<sup>1</sup> Milk given for only 24 days. 40 drops per cc.

*small number of units which are required.* The dosage and comparative unitage of the four different antirachitic agents is shown in Table 2. The viosterol (Vigantol) referred to contained about 80 rat units to the drop and there were approximately 45 drops to the cubic centimeter; the cod liver oil was a preparation which contained 40 units to the gram, a teaspoonful being considered the equivalent of 4 cc.; «yeast milk» refers to milk which was endowed with antirachitic potency as the result of feeding a potent preparation of irradiated brewers yeast to the cows. Although it is realized that the potency ratios do not represent hard and fast

Table 2. *Comparative Dosage (Rat Units) of Various Antirachitics.*

Agent	Minimum Protective		Unit Ratios
	Dose	Units	
Viosterol . . . . .	8 drops	600	15
C. L. Oil . . . . .	2 teasp.	240	6
«Yeast milk» . . . . .	750 cc.	80	2
Irradiated milk . . . . .	750 cc.	40	1

figures, they are presented to emphasize the marked differences in the number of rat units between the therapeutic doses of the four antirachitic agents.

The initial interpretation of these unexpected differences in activity was that it depended upon individual differences in absorption from the intestinal tract. Accordingly, this hypothesis was made the subject of study. To this end infants were given definite amounts of the antirachitics for a prolonged period and the faeces were collected for biologic assay. The infants were in an institution, they all received the same preparations of milk and cereal, egg being absolutely excluded from their diet. The faeces were collected for 4 three-day periods, dried, kept on ice and fed to rats in the usual way. It was found that the small quantity of phosphate which the feces ordinarily contained, amounting to but a few milligrams in a day's feeding, was of no significance in connection with the reliability of the assays. From 0.1 to 2.5 gm. were fed each rat in the course of the ten-day test

period. At the end of ten days, the rats were radiographed and the degree of healing was designated as of four grades (1 to 4) in a manner similar to that carried out in connection with tests for vitamin D of foods and pharmaceutical preparations. Averages were computed of the degree of healing in the series of rats, and these figures, although by no means absolute, were used in judging the degree of excretion of the vitamin. The results of all these tests may be summarized by the statement that only a small proportion of the vitamin was excreted, an amount independent of the nature of the antirachitic but dependent, rather, on the number of units fed. It was evident that differences in excretion did not play the essential rôle in the problem under consideration.

It was found that it is possible to assay the amount of the antirachitic factor in the blood of an infant. A few years ago we carried out some biologic tests of the blood of cows which had been fed irradiated yeast or irradiated ergosterol in order to activate their milk. It seemed that the same simple method might be available in ascertaining the amount of the antirachitic factor in the blood of infants who had been given the various antirachitics. Such was found to be the case; surprisingly small amounts of blood could be assayed by means of feeding tests on rats. For this purpose oxalated whole blood was used, a total of 0.8 to 3.2 cc. being fed to rachitic rats, by means of a pipette; in other words 8 feedings in the course of a ten-day period. As is true of all biological tests, the results were not absolutely regular but they were sufficiently uniform to give an answer to the question which was under investigation. A preliminary survey of these tests is reproduced in Table 3, the column representing the feeding of 1.6 cc. being the most complete and therefore the most reliable and instructive. The outstanding figures are those which show the amount of the vitamin in the blood when the current therapeutic doses of viosterol (vigantol) and of irradiated milk were given. It will be noted that viosterol was given the infants in three amounts; the largest, 800 units daily, represents 10 drops of viosterol, which is the dose usually prescribed, the second amount, 480 units, is somewhat below the standard and may be regarded as slightly insufficient, whereas 120 units

must be considered an absolutely inadequate dosage. It was found, however, that this inadequate amount of irradiated ergosterol furnished quite as much vitamin D to the blood as did 750 cc. of irradiated milk which was fully adequate in protecting against or curing rickets (Table 3). When we note that the blood of the control infants, in other words those who received ordinary milk with no additional antirachitic, showed a trace of vitamin

Table 3. *Biological Assay of Blood of Infants Receiving Various Antirachitics.*

Agent	Units fed to infants	Blood given rats in 10-day period			
		0.4 cc.	0.8 cc.	1.6 cc.	3.2 cc.
		Degree of healing in rats <sup>1</sup>			
Control . . . . .	0	0		0.3	1.5
Viosterol . . . . .	800			3.2	
» . . . . .	480		3.3	3.2	
» . . . . .	120			0.7	
Cod Liver Oil . . . . .	400		1.4	1.4	3.5
Yeast Milk . . . . .	90			1.4	2.7
Irrad. » . . . .	40			0.6	1.8
Direct Irrad. . . . .	?		0.9	1.8	2.1

(0.3 healing), it will be appreciated how small was the additional amount circulating in the blood when the full quota of irradiated milk was given. It should be stated that in every case the blood was withdrawn for the test three hours after the antirachitic agent had been fed to the infant (3). It should also be added that these tests were not as regular as those of the feces, due, probably, to varying absorption by the tissues.

In accounting for this difference in action between irradiated ergosterol and irradiated milk, undoubtedly the fact that the one is given in the form of drops whereas the other is distributed in some 750 cc. of fluid plays a rôle both in regard to absorption and its ultimate antirachitic activity. However, a comparison between irradiated milk and the «yeast milk» shows that the distinction between antirachitics cannot be accounted for entirely in this way. In the course of a test of several years, yeast milk has been found to be a potent and reliable antirachitic food,

<sup>1</sup> 1 = very slight; 2 = slight; 3 = moderate; 4 = marked.

but to require approximately twice as many units as activated milk; from the accompanying table it will be noted that the two milks were fed in about this ratio. Nevertheless, in spite of the fact that the same bulk of milk was fed daily and that they possessed approximately the same clinical value, the blood of the infants receiving the yeast milk was found to contain fully twice the number of rat units as that of infants who had been given irradiated milk.

Further discussion of our results will be reserved until a greater number of assays have been carried out. It may be added that this new method of study proved of value in connection with several interesting clinical conditions, for example, in a case of so-called «perennial rickets» which had failed to yield to many types of antirachitic therapy. It was found that this failure did not depend on a lack of absorption of the vitamin, for in spite of the fact that healing did not come about, the blood contained approximately the full amount of vitamin after viosterol had been given. Again, although the titre of the blood of a normal infant could be raised by irradiating with a carbon arc lamp, the amount of vitamin in the blood could not be magnified by increasing the irradiations either in number or in length of exposure. It is evident that this method of getting an insight into the intermediary metabolism of the vitamin must lend itself to various clinical studies in connection with rickets and the antirachitic factor.

It is too early to attempt an interpretation of this interesting phenomenon. Possibly we are dealing with different forms of vitamin D. We have made this suggestion in connection with the observation that infants as well as animals require a greater number of units of irradiated ergosterol than of cod liver oil in order to be protected against rickets. It is, however, fully appreciated that other explanations can equally well be suggested to account for the discrepancy in the activity of the various antirachitics. This aspect of the subject will, therefore, be postponed until further data are available. Our experience in regard to infantile rickets clearly demonstrates, however, that a clinical as well as a laboratory pharmacology must be taken into account.

### Conclusions.

Clinical tests showed that there is a marked difference in the number of rat units of various antirachitic agents required for the protection or the cure of infantile rickets. Irradiated milk requires a surprisingly small number and viosterol (vigantol) the largest number. Irradiated milk has the additional advantage of being an automatic agent and of providing calcium and phosphorus as well as the antirachitic factor.

The marked distinction between clinical units and rat units implies that each type of antirachitic must be appraised for itself, and that biological potencies, as expressed in rat units, are not interchangeable.

The blood and feces of infants receiving therapeutic amounts of antirachitic agents can be assayed by the standard biologic method. Tests of the blood of infants receiving various antirachitic agents showed that the number of rat units which it is necessary to give in order to confer protection or bring about cure, does not run parallel to the biologic titre of the blood. Clinical efficacy is not proportional to the content of antirachitic vitamin in the circulation.

### Bibliography.

1. HESS, A. F., LEWIS, J. M., RIVKIN, HELEN: Journ. Amer. Med. Assoc., 1930, *94*, 1885.
2. HESS, A. F. and LEWIS, J. M.: Journ. Amer. Med. Assoc., 1933, *101*, 181.
3. HESS, A. F., WEINSTOCK, M., GROSS, J.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1933, *30*, 1357.

E: 5.

### Die Thyreoidea in der Pathogenese der menschlichen Rachitis und Tetanie; weitere Untersuchungen: Das Verhalten der Blutjodwerte.

Von A. NITSCHKE und H. DOERING, Freiburg.

Es sei gestattet, zur Einführung in die nachfolgenden Untersuchungen kurz auf frühere Arbeiten einzugehen, die gemeinsam

mit meinen Mitarbeitern ausgeführt sind. Wir gingen zunächst von der Tatsache aus, dass bei der tierischen Rachitis die Oxydationen erniedrigt sind (BALDWIN, NELSON, McDONALD-SEEL). Die Prüfung am Menschen (NITSCHKE u. SCHNEIDER) ergab die allgemeinere Gültigkeit dieser Feststellung: wir fanden bei der Säuglingsrachitis (und Tetanie) eine Senkung des Grundumsatzes um durchschnittlich 20 %. Da die Oxydationsintensität wesentlich von der Schilddrüsenleistung bestimmt wird, schien uns gerechtfertigt zu prüfen, ob und in wie weit die rachitische Umsatzsenkung auf einer Schilddrüsenunterfunktion beruht.

Darnach sollte Zuführung von Schilddrüsenhormon einen günstigen Einfluss auf Entwicklung und Ablauf der Rachitis haben. Tatsächlich ergaben auch umfangreiche Tierversuche, dass die Rattenrachitis in allen Symptomen durch Thyroxin zu verhüten ist. (NITSCHKE.) Ferner fanden sich bei der Rattenrachitis typische histologische Veränderungen der Schilddrüse, die im Sinne einer verlangsamen Sekretbildung gedeutet werden konnten. Diese Strukturveränderungen erwiesen sich abhängig vom Vitamin-D-Bestand des Körpers u. zw. so, dass Vitamin-D-Zufütterung gleichzeitig mit der Änderung der Oxydationen regelmässig Veränderungen des histologischen Bildes der Schilddrüse hervorrief. (NITSCHKE.) Ich möchte dabei auf die Experimente von KUNDE und Mitarbeitern hinweisen, die nach operativer Schilddrüsenentfernung an jungen Tieren (Kaninchen und Ratten) das Auftreten typischer Rachitis während der Zeitperiode beobachteten, in der die Tiere noch wuchsen.

#### *I. Untersuchungen über den Blutjodgehalt bei Rachitis und Tetanie.*

Zur Ergänzung und Vervollständigung dieser Befunde beschäftigten wir uns neuerdings mit Untersuchungen über den Blutjodgehalt bei Rachitis und Tetanie.

Es ist bekannt, dass bei Schilddrüsenmangel anderer Genese — etwa nach operativer Schilddrüsenentfernung — der Jodgehalt des Bultes absinkt. Wenn bei der Rachitis eine Unterfunktion der Schilddrüse vorliegt, so war ebenfalls eine Erniedrigung des Blutjodwertes zu erwarten. Ehe ich auf die Ergebnisse un-



serer Untersuchungen eingehe, seien einige kurze methodische Bemerkungen gestattet.

Zur Jodbestimmung benutzten wir die titrimetrische Methode von FELLEBERG in gering modifizierter Form. Die Methode erfordert sorgfältige Einübung, wobei vor allem gleichmässige, nicht zu hohe Versäuerungstemperaturen zu beachten sind. Die dann erhaltenen Werte zeigen eine genügende Übereinstimmung, wobei durchschnittlich mit einem Fehler von 10% maximal von 20% zu rechnen ist. Wir benutzten nur Werte von Doppel- oder 3-fachen Analysen, die diesen Anforderungen genügten. Wir erhielten auf diese Weise für den Erwachsenen Jod-Werte von 7–12%; also in der gleichen Grössenordnung wie FELLEBERG und eine Reihe anderer Untersucher. Jedenfalls halten wir uns für berechtigt, wesentliche Abweichungen von den Normalwerten als methodisch einwandfrei und somit beweiskräftig anzusehen.

#### 1. Rachitis freie Kinder.

Zur Untersuchung kamen 16 Kinder, im Alter von 7 Wochen bis 14 Monaten, bei denen gleichzeitig Kalk und Phosphor analysiert wurde und die Rachitisfreiheit sichergestellt war. Ihre Blutjodwerte lagen zwischen 7,5 und 13,5 γ%. Der Mittelwert betrug 9,3 γ%.

#### 2. Kinder mit florider Rachitis.

Zur Untersuchung kamen 4 Kinder im Alter von 4 bis 11 Monaten, untersucht wie 1. Ihre Blutjodwerte lagen zwischen 2 und 5 γ%. Der Mittelwert betrug 2,9 γ%.

#### 3. Kinder mit latenter und manifester Tetanie.

Zur Untersuchung kamen 10 Kinder im Alter von 3 bis 16 Monaten. Ihre Blutjodwerte lagen zwischen 2 und 5,5 γ%. Der Mittelwert betrug 2,8 γ%.

#### 4. Verhalten des Blutjods bei Behandlung der Rachitis-Tetanie mit Vitamin D (Vigantol).

Bei 7 anfangs erkrankten Kindern konnten wir das Verhalten des Blutjods während der Heilung durch Vigantol beobachten. Die Anfangswerte dieser Kinder lagen zwischen 2 und 3 γ% (Mittel 2,4 γ%). Die Endwerte lagen zwischen 7,5 und 12 γ% (Mittel 8,8 γ%).

Das Verhalten eines einzelnen Kindes sei durch die folgenden Daten illustriert.

Kind S. F.

Datum	7.III	9.III + Vit.D.	24.III	6.IV	11.IV
Ca mg %	7,0	7,2	9,0	10,4	10,6
P „ „	2,9	3,1	4,7	7,2	8,0
J γ „	3	2	4,5	11	9

Mehrfach waren in einer Zeit, in der die Jodwerte erst anfangen anzusteigen, die Ca- und P-Konzentrationen schon auf normaler Höhe.

*Somit ergeben die Untersuchungen, dass bei Rachitis allein ebenso wie bei Rachitis mit Tetanie ausnahmslos eine beträchtliche Erniedrigung des Blutjodes besteht. Unter spezifischer Behandlung mit Vitamin D steigt der Jodwert zur Norm an.*

## II. Der Einfluss der Vitamin D Vergiftung auf den Blutjodgehalt.

Wenn bei der D-Avitaminose unter dem Einfluss des spez. Vitamins der krankhaft erniedrigte Jodwert sich zur Norm erhebt, dann war mit der Möglichkeit zu rechnen, dass bei Überangebot, bei der D-Vitaminvergiftung (des gesunden Organismus) der normale Blutjodwert auf über-normale Höhen ansteigt. Diese Prüfung lag um so näher, als auch — wie lange bekannt — P und Ca des Blutes bei der Toxikose übernormale Werte erreichen und gleichzeitig der Grundumsatz wesentlich erhöht gefunden wird. (NITSCHKE und SCHNEIDER, TOENES.)

Zur Untersuchung kamen gleichaltrige junge ( $\frac{3}{4}$ —1-jährige) Kaninchen in Gruppen von 3—4 Tieren, deren Blut gemischt und dann auf Jod, Ca und P analysiert wurde. Die angeführten Zahlen stellen also Mittelwerte aus dem Blut von 3 oder 4 vergifteten Tieren dar. Von den 4 gleichartig verlaufenden Versuchsreihen sei zur Erläuterung eine hier wiedergegeben.

Tage	1	2 4	5	7 8 9	10	11	14	17
Vig. 5 cem	5 cem			5 cem 5 cem				
Ca mg %	14,0	13,2	15,2	13,4 14,0	13,0	16,0	14,0	13,4
P „ „	5,3	5,8	8,0	6,2 6,7	8,2	8,0	7,1	4,8
J γ „	5	12	32	5,5 11,0	14	19	10	3

Wie sie zeigt, findet sich jedes Mal *unter der Wirkung der Vigantolvergiftung eine beträchtliche, das mehrfache der Norm erreichende Steigerung des Blutjodgehalts*. Auch hier besteht keine strenge Parallelität zwischen dem Verhalten der Jodkonzentrationen einerseits und den Veränderungen des anorganischen P auf der anderen Seite.

### III. Zusammenfassung und Besprechung der Versuche.

Die D-Avitaminose des Menschen und zwar sowohl die einfache Rachitis, als die mit Tetanie komplizierte Rachitis wird regelmässig begleitet von einer Senkung des Blutjodgehaltes. Bei Heilung der Avitaminose steigen die Blutwerte zur Norm; bei Vitamin-D-Vergiftung steigen sie (mit dem Umsatz) beträchtlich über den Normalwert.

Wie ich in der Einleitung hervorhob, besteht bei der Rachitis und bei der Rachitis mit Tetanie gleichzeitig eine Erniedrigung der Oxydationen. In dieser Umsatzsenkung mit Hypojodaemie ist das bisher fehlende gemeinsame Bindeglied der beiden Stoffwechselstörungen zu sehen.

Es scheint berechtigt, beide Erscheinungen — die Umsatzsenkung und Jodverminderung einheitlich auf eine Schilddrüsenunterfunktion zu beziehen. Wesentlich gestützt wird diese Auffassung durch die erwähnten regelmässigen, von der D-Vitamin-Zufuhr abhängigen histologischen Veränderungen der Schilddrüse rachitischer und normaler Ratten. Wie weit die Störung des Phosphatstoffwechsels, deren Primat bisher nicht angefochten wurde, als sekundäre d. h. in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion stehend aufzufassen ist, lässt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Ein streng quantitatives Verhältnis zwischen Blutphosphor und Blutjodgehalt ist jedenfalls nicht ersichtlich. Andererseits müssen aber nahe Beziehungen bestehen; denn in meinen früheren Untersuchungen hatte sich gezeigt, dass Zufuhr von Schilddrüsenhormon allein (ohne D-Vitamin) im Stande ist, die tierische Rachitis in sämtlichen Symptomen — somit auch die Störung des Phosphatstoffwechsels — zu beseitigen. Dieses Verhalten ist kaum anders zu deuten, als dass die Störungen bei

der Rachitis durch eine Senkung der Schilddrüsentätigkeit wesentlich mit bedingt sind.

Es kommt hinzu, dass bei der Thyroxinvergiftung ausgeprägte und spezifische Veränderungen des Phosphatstoffwechsels festgestellt sind (AUB und Mitarbeiter), die enge Beziehungen zur Vitamin-D-Vergiftung aufweisen. Als weitere Parallele konnten wir (KÖHLER und NITSCHKE) einen Anstieg des Blutphosphors bei der Thyroxinvergiftung feststellen. *Es kann somit keinem Zweifel mehr unterliegen, dass Schilddrüsentätigkeit und Phosphorstoffwechsel aneinander gekoppelt sind.* Der genaue Mechanismus dieser Bindung ist freilich noch nicht geklärt.

Unsere anfängliche Fragestellung ist in soweit klargestellt, als wir sagen dürfen, dass bei der Rachitis und Tetanie mit grosser Wahrscheinlichkeit eine verminderte Schilddrüsentätigkeit vorliegt. Eine Reihe von Argumenten sprechen dafür, dass die Schilddrüsenhypofunktion der Phosphatstoffwechselstörung vorgeordnet ist.

Über den vergleichsweise engen Fragekreis der Entstehung der D-Avitaminose hinaus scheinen mir die Befunde von allgemeiner biologischer Bedeutung. Sie müssen zu der Auffassung führen, dass das D-Vitamin und somit die ultraviolette Strahlung sich im Körper in einer Förderung der Schilddrüsentätigkeit auswirkt. Da die ultraviolette Strahlung unter natürlichen Bedingungen ausgesprochenen jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, muss in enger Abhängigkeit davon eine entsprechende Änderung der Schilddrüsenfunktion einsetzen. Dass solche Wandlungen aufschlussreich für das Verständnis mancher Lebenserscheinungen insbesondere des Winters sein dürften, ist einleuchtend und von mir andernorts am Beispiel des Winterschlafs ausführlicher begründet.

Wenn hier die Auffassung vertreten wurde, dass das D-Vitamin anregend auf die Tätigkeit der Schilddrüse einwirkt, so ist damit freilich nicht gesagt, dass es auch an der Schilddrüse unmittelbar angreift. Vielmehr muss — worauf ich früher hinwies — eine solche direkte Einwirkung als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden. Wahrscheinlich dagegen ist, dass das D-Vitamin nicht die Schilddrüse selbst fördert, sondern ein der Schilddrüse antagonistisches Organ in seiner Tätigkeit hemmt. Dieses an-

tagonistische, der D-Vitaminwirkung unmittelbar unterliegende Organ oder Organsystem ist nach der von mir begründeten Auffassung das lymphatische Gewebe.

Auf seine Bedeutung einzugehen überschreitet aber die Grenzen dieses Vortrages.

#### Discussion:

Dr. ALFRED F. HESS, New York.

If one adds iodine to milk, so as to compensate for its deficiency, would this supplement, prevent, or lessen the incidence of rickets in infants?

E: 6.

### **Remarks on the Relations between Renal Rickets (Renal Dwarfism) and Renal Diabetes.**

By Prof. G. DE TONI M.D., Bologna, Italy.

I shall describe shortly the case of a little girl at present almost five years old, whose clinical history is of some interest.

B. Alfonsina, born September 19, 1928. The parents are first cousins; otherwise the family history offers nothing of importance. The child was born after four healthy and living sons; the first born suffered from rachitic manifestations, in early infancy, which healed perfectly. The pregnancy and parturition in the case of the patient were normal. The baby was not weighed at birth; the mother noted, however, that she was somewhat small, but well proportioned. She was fed for eight months exclusively by the breast; then on a mixed diet until seventeen months old.

The mother noticed that even though the baby was normal mentally, as far as she could judge, yet there was a very late bodily growth. Dentition was delayed; at two years the baby had only six teeth. She began to walk at the age of three. At this time she was affected by whooping cough, after which she again went off her feet. The child was treated for a long time by other doctors, with irradiated ergosterol, phosphorus and heliotherapy; these treatments, according to the mother, did not give very satisfactory results.

The baby was brought to our Hospital about a year ago; she was then almost four years old, but did not appear more than one year. She weighed eight Kilograms and her height was seventy nine centimeters. The baby was undoubtedly a dwarf, but in her dwarfism the parts of the body affected were in perfect proportion. In the second place the rachitic manifestations were striking; only the cranium was not affected and appeared small and regularly formed; on the thorax the rickety rosary was well marked, and in the limbs (the lower especially) besides the supra-epiphysial enlargements, there was a marked curving of the diaphysis. The musculature was hypotonic; no neurological sign worthy of note, except a certain briskness in the tendon reflexes and a permanent undulatory nystagmus, which the mother noticed even from early infancy. The mental development seemed somewhat delayed, but the bodily growth was still more retarded. The radiographs showed serious rachitic lesions especially in the ribs and long bones. As you can see, some spontaneous fractures are present, with a surrounding periosteal puff, the so called osteomalacial type of rachitism.

The baby was admitted to the Clinic, for the purpose of following out the necessary investigations; of these I shall refer only to the principal ones: a negative Wassermann and cutireaction and intradermic reaction to tuberculin. Nothing of importance on the morphological examination of the blood. A normal blood pressure (Mx. 98 Mn. 75). A low phosphataemia, and glycaemia also a little low. Urine abundant, an average of eight hundred to one thousand cubic centimeters in twenty four hours; the volume, however, was not always ascertainable, because the child frequently wetted the bed. The watery aspect of the urine was in contrast with its high specific gravity, between 1023 and 1032. On chemical examination we constantly found the abundant presence of sugar: repeated estimations fluctuated always between thirty and forty grams per thousand, but, it often reached as high as fifty, and exceptionally as high as sixty grams per thousand; it showed itself relatively, but not absolutely independent of the carbohydrate in the diet. Diacetic acid was never found; acetone was often found in traces, in the morning, before breakfast, or when the diet was poor in carbohydrates.

The functional exploration of the neurovegetative system, showed a prevalence of parasympaticoesthesia symptoms, in contrast with those of sympaticoesthesia.

The anthropometric examination (Viola's method) enabled us to find a marked global somatic hypoevolution; a mixed morphological type with a megalosplanchnic predominance; such we have in normal babies at that age. Psychic development delayed more than two years. The neuroelectric examination did not reveal spasmophilic symptoms. A normal electrocardiogram.

The ophthalmological examination revealed a marked hypermetropia (+ sixteen diopters), which was attributed by the oculist to a deficient development of the optic bulb; the fundus presented the characteristics of a pseudoneuritic hypermetropia.

The child was treated intensively and regularly by Ultra Violet Rays, and irradiated ergosterol, injections of phosphorus and arsenical compounds etc.; after three months the treatment had to be temporarily stopped, because the patient contracted scarlet fever, which ran a mild course. As a consequence of this, a cystitis set in, recognized not by clinical symptoms (fever and bladder tenesmus were absent) but by microscopic examination of the urine. This cystitis seemed very resistant to treatment; the cultures, which followed, remained sterile. After three months the cystitis improved rather quickly, but transitory relapses often came about, without obvious reason, in the course of which an abundant hyaline and granular cylindruria appeared. For four months now the cystitis has been cured; but there persists an inconstant and moderate albuminuria with cylindruria; now and then, without any apparent reason, we find in the urine abundant casts, but never red blood corpuscles.

The radiographic examination, a year now after the preceding one, shows a slight improvement; the bones appear more mineralised; there are no traces of spontaneous fractures; but very marked rachitic lesions persist (cup excavations, irregular epiphyseal lines, absence of new ossification nuclei etc.). In one year the child has increased one thousand three hundred grams in weight and five centimeters in height; however, the comparison with a normal five year old child, as can be seen from the photograph, is very striking.

Chemical examination of the blood, carried out recently, has shown: Serum Proteins: gr. 8.7%, with a notable prevalence of albumin over globulin. Non-Protein Nitrogen (FOLIN-WU): mgr. 43%; Creatinin (FOLIN-WU): mgr. 1.53%. Uric acid (BENEDICT) 3.5 mgr. %. Glucose (FOLIN-WU): 81 mgr. %. Cholesterol (GRIGAUT): 184 mgr. %. Total blood chlorides (WHITEHORN): 518 mgr. %. Calcium (serum: KRAMER—TISDALL): 9.8 mgr. %. Magnesium (BRIGGS): 4.2 mgr. %. Inorganic phosphorus (BRIGGS): 2.5 mgr. %. Alkaline reserve (VAN SLYKE and CULLEN): 21.7 vol. CO<sub>2</sub>, after correction. All the above determinations have been carried out on two different samples of blood, of which an average has been made, in a period in which for more than a month all treatment has been stopped.

Of the tests of the renal functions, only the following were able to be carried out: urea average in the urine of 24 hours: 10 grams; urea average per thousand cc. of urine: 14 gr. Ambard's constant: 0.10. Uric acid eliminated with the urine in 24 hours: gr. 0.7. Phenolsulphonphthalein test: 35% in the first 70 minutes, and 25% in the second 50 minutes.

Very interesting were the numerous experiments that we have made in order to study the mechanism of the sugar-regulation; the blood-sugar during fasting, tried many times on different diets, oscillates always between 80 and 88 mgr.  $\%$ . The alimentary glycaemia also tried numerous times (HAGEDORN-JENSEN), showed always a rapid and considerable ascent, with an acme between 185 and 197 mgr., after sixty minutes, and with a rapid descent, so that after two and a half hours there was already a marked hypoglycemia, followed often by clinical hypoglycemic symptoms. Staub's test showed, at the second dose of glucose, a moderate rise of the blood-sugar, already raised by means of the preceding dose, but even here the descent was rapid.

The glycaemic curve has responded very little to the influence of adrenalin; with insulin we obtained a glycaemic curve equal to that which we get in normal subjects, with intense hypoglycaemic phenomena. The renal threshold appeared very low and it could not be established exactly, because even with a 65 mgr.  $\%$  value obtained with insulin, the glycosuria remained always high (40 to 45 gr. per thousand).

This interesting clinical case merits a wide discussion, which would be impossible here for obvious reasons. I leave it therefore for a future publication which I am making together with Prof. DESSYLLA, who has collaborated in these researches. Our clinical observations shall there be minutely illustrated, with details of all the researches already mentioned, and others which are still in progress.

I shall limit myself only to comments on some principal points, which seem worthy of note.

The patient whose case I have briefly reported, represents undoubtedly a case of dwarfism (Nanosomia vera), associated with serious rachitic manifestations, which were only slightly influenced by treatment. This association makes one think at once of renal rickets (renal dwarfism), which, as we know, has as its chief characteristic, an arrest in growth and weight, the bodily proportions remaining normal as we have seen in our patient. Many facts are in favour of the foregoing diagnosis: the obstinate pyelitic and nephritic manifestations; the azotemia a little high, with normal blood pressure; the deficient function of the kidneys, even at a time at which the urine was quite normal; the scant therapeutic effects of the classical antirachitic therapy.

The renal manifestations appear clinically, much later than



the rachitic manifestations, and so we have found in our patient, of whom it would be interesting to follow the clinical evolution.

The presence of rachitic lesions in the thorax and the upper limbs, indicates a very early beginning, and does not contradict the diagnosis. We have found hypophosphataemia, while in general the contrary is given by authors; we note that not all authors agree on this point. I believe that the hyperphosphataemia is a late phenomenon, parallel to terminal hyperazotemia. For my own part, both because of the hemochemical reports as well as the radiological, I think that here we are dealing not with a pseudorachitism, but with a true and peculiar rachitism, which is on the other hand agreed to by a majority of authors. We noticed besides that in our case, the ultraviolet rays have not done very much, but have produced a slight and evident improvement. The interest of the clinical case reported by me becomes more evident because of the coexistence of a renal diabetes. As to this diagnosis I have not the slightest doubt; not only was there a permanent glycosuria, accompanied by a normal glycaemia, (though somewhat subnormal, fasting), but there was also a marked lowering of the renal threshold whose level, as we have seen, it was not possible to determine, as glycosuria was present even during the hypoglycaemic phases. In our case even although the blood-sugar level was quite high in the load test with glucose nevertheless the course of the curve was perfectly normal, and we had the rapid descent to hypoglycaemic values, to which FALTA attaches capital importance in the differential diagnosis between renal diabetes and diabetes mellitus. In our patient glycosuria has always been somewhat intense, but this is observed not so seldom in renal diabetes which is not always so «innocens» as many believe, but can at times necessitate a reserved prognosis, above all in consideration of the serious loss of glucose (FALTA), even with a slight degree of acidosis. Let us recall that in our case acetone was often noticed in traces, fasting, but never acetoacetic acid. The acidosis in the blood, however, was found by us to be marked.

Our child showed in regard to insulin a normal reaction of the blood-sugar curve. Finally we noted that in more than a

year's observation, even though other diseases intervened, the clinical symptoms of diabetes mellitus were never manifested, a fact which is of great importance.

In our case a family history is missing, but this objection is not insuperable; we noted that the parents of the child were first cousins, and although in renal diabetes a hereditary dominance is generally admitted, we cannot exclude *a priori* the possibility that in some cases heredity is recessive; this is notoriously observed in other morbid conditions which follow facultatively the one or the other Mendelian type of heredity. Nor are there wanting cases in which it is not possible to trace an hereditary transmission.

As to the etiology of renal diabetes, actually it is constituted by a lowering of the renal threshold, caused, according to some, by a lesion of the tubular cells which become incapable of reabsorbing glucose, already filtered through the glomeruli; whilst according to others the principal cause resides in the neuro-hormonic mechanisms. It is certain that the tubular lesions have some relation with renal diabetes, in as much as in all the nephroses, even without glycosuria, there is a lowering of the renal threshold. In our case the coexistence of a renal rickets with slight and inconstant pyelonephritic urinary symptoms, and renal diabetes, justifies the hypothesis that all these manifestations depend on a single cause. What this cause is it is difficult to say at present; but it is not rash to admit the possibility of a functional multiple miopragia of the epithelial tubes.

The association between renal dwarfism and slight nephrosis has been already pointed out by various authors; that between renal diabetes and nephrosis is mentioned often enough; but the simultaneous presence of all the morbid forms above noted I have not found mentioned in the literature. From examination, however, of one of the clinical histories reported by FANCONI, and of that due to ANKERHOLD-HELLNER, one gets the impression that the appearance of renal diabetes has been accompanied by a slowing-up of growth in height. I thought, therefore, that it would be useful to report the rare case which we have had the opportunity of observing, and which speaks in favour of the hypothesis of a single cause for the various morbid manifestations on which we have dwelt.

F: 1.

## Prophylaxie de la tuberculose.

Par Dr. **PIERRE THOMAZI**, Paris.

Le plus beau rôle du médecin n'est pas tant de guérir les maladies que d'enrayer leur propagation. La médecine préventive, qui recherche les modes de contamination et poursuit la destruction des germes qui peuvent devenir virulents dans l'avenir, réalise déjà et réalisera bien davantage que celle qui se contente d'essayer de guérir une paralysie consécutive à une diphtérie ou une adénite tuberculeuse chez un jeune enfant.

C'est pourquoi une lutte contre la tuberculose ne se traduisant que par des dispensaires ou des sanatoria — dont le seul but est de dépister et de soigner une maladie en évolution — me paraît d'une part tout à fait incomplète, et d'autre part de l'argent mal placé. Il est excellent de soigner en sanatorium ou de suivre régulièrement le tuberculeux malade; il est meilleur encore de lui apprendre à observer des règles d'hygiène envers lui-même et envers ses concitoyens; mais il serait infiniment souhaitable que l'on recherchât d'abord tous nos risques de contamination, puis que l'on introduisit dans l'esprit du public les règles à suivre pour les éviter.

C'est sur ces questions que nous voudrions brièvement exposer nos idées. Le dogme de la contagion interhumaine par voie aérienne qui atteindrait son maximum dans les taudis laisse trop de cas inexpliqués et surtout autorise trop de contradictions pour qu'on lui conserve toujours son importance. Nous pensons que l'on ne recommandera jamais trop de précautions aux tuberculeux qui disséminent leurs bacilles, mais cette règle fait vraiment trop abstraction de tout ce qui n'est pas l'homme: il reste trop d'inconnues à déterminer.

Nous ne dirons aussi qu'un mot de la transmission de la tuberculose de la mère au nouveau-né. Il s'agit là encore de choses connues: l'isolement est la règle pour soustraire l'enfant à la maladie.

D'autre part l'étude des caractères du bacille tuberculeux

nous a appris sa résistance aux conditions physiques extérieures s'il n'est pas exposé directement aux rayons solaires: nous savons que dans la lumière diffuse d'un appartement il demeure virulent une dizaine de jours (F. KIRSTEIN) — que le purin conserve sa virulence 4 mois — que des bacilles exposés en plein air dans l'herbe demeurent virulents 2 à 5 mois suivant la saison (R. STENHOUSE WILLIAMS et W. A. HOY) — que la viande congelée conservée un an à  $-5^{\circ}$  contient des bacilles encore virulents (CHRÉTIEN).

Mais l'homme n'est pas le seul être vivant atteint par la tuberculose et la médecine vétérinaire — malheureusement trop peu connue et appréciée dans le monde médical — a proclamé depuis longtemps le danger des tuberculoses animales.

Il est logique de s'intéresser surtout à celle des mammifères dont les conditions physiologiques de vie sont plus proches des nôtres. Y a-t-il donc un bacille tuberculeux humain infectant seulement pour l'homme et un bacille tuberculeux bovin infectant seulement pour les bovins; ou bien n'existe-t-il qu'un seul bacille de Koch dont deux sous-races se soient adoptées électivement l'une pour l'homme, l'autre pour le bœuf?

Depuis la communication de KOCH en 1901, les travaux innombrables de THÉOBALD SMITH, de KOSSEL, de RAVENEL, de ORTH, de MOHLER, de DE IONG, de SPRONCK, de ARLOING, de EBER ont prouvé l'infection possible et réciproque de l'homme et des bovins par le bacille de l'autre race. Or, aucun caractère morphologique, cultural ou expérimental, ne permet de différencier d'une façon certaine les 2 bacilles humain et bovin — nous avons tous rencontré des cultures de bacilles tuberculeux pour lesquelles il est impossible loyalement de donner une origine sûre. Il faut alors s'en rapporter aux caractères expérimentaux. Mais pour différencier ces deux souches nous n'avons pas là encore de critérium absolu; tous les animaux de laboratoire sont à peu près également infectés par les 2 bacilles; et la règle absolue de KOCH reprise par bien des auteurs — seul un bacille bovin provoque une tuberculose généralisée chez le bœuf — n'est pas du tout aussi stricte. KOSSEL déjà avec la commission allemande de la tuberculose avait trouvé des bacilles de souche bovine peu

virulents pour le bœuf puisqu'ils ne provoquaient qu'un peu d'infiltration au point d'inoculation, et aussi des bacilles de souche humaine dont la virulence pour le bétail était aussi forte que les souches bovines les plus virulentes. C'est une question d'autant plus importante à résoudre que nous trouvons, publiées d'abord dans les journaux anglais puis dans des travaux danois et américains, des statistiques de tuberculoses humaines de souches bovines extrêmement impressionnantes, surtout chez les enfants, puisque l'une d'elles indique 73.6 % des cas de tuberculose des ganglions cervicaux dus au bacille bovin.

Au point de vue pratique, puisque nous connaissons la possibilité d'infection de l'homme et de l'enfant par les produits d'animaux tuberculeux et en particulier le lait, puisque nous savons que le lait de la seule vache tuberculeuse d'une étable suffit à contaminer toute la traite de l'élevage, la solution est aisée à trouver sinon à appliquer: prendre les précautions nécessaires pour supprimer la virulence des bacilles qui peuvent se trouver dans la chair ou le lait des animaux tuberculeux; mais au point de vue scientifique nous ne devons pas nous contenter d'impressions.

Chaque fois que l'on parle de médecine expérimentale, CLAUDE BERNARD revient à la mémoire: «dans l'investigation considérée comme art de recherches expérimentales, il n'y a que des faits mis en lumière par l'investigateur et constatés le plus rigoureusement possible à l'aide des moyens les mieux appropriés — les moindres procédés sont de la plus haute importance, des procédés défectueux pouvant entraîner dans les erreurs les plus graves et retarder la science en la fourvoyant».

Or nous avons constaté que les avis diffèrent suivant les auteurs sur les critères qu'ils adoptent pour nommer une souche humaine ou bovine. Nous sommes persuadés que bien des souches étiquetées bovines et diagnostiquées uniquement par l'inoculation au lapin sont en réalité des souches humaines faiblement virulentes ou même quelque fois des souches aviaires. Car l'inoculation de bacilles tuberculeux aviaires au lapin ne provoque pas toujours la forme septicémique de YERSIN sur laquelle est basée toute la différenciation — des doses plus faibles

et qui ne sont pas tellement différentes de celles employées bien souvent pour la recherche des bacilles bovins produisent une tuberculose généralisée d'allure chronique mortelle avec formation de tubercules typiques dans les différents organes.

Je suis alors très étonné de constater que certains auteurs se soient contentés d'une inoculation au lapin, que d'autres aient cru même pouvoir se dispenser de toute inoculation: malgré cela, les uns et les autres affirment l'origine bovine de souches sur les seuls caractères cultureaux — toujours discutés — et souvent sans préciser les milieux différentiels dont ils se sont servis.

Je suis persuadé que l'importance de la tuberculose bovine est actuellement sous-estimée dans la plupart des pays et en particulier en France. D'autre part il est acquis qu'un certain nombre de souches de bacilles tuberculeux qui sont électivement humains, bovins ou aviaires possèdent les qualités d'adaptation nécessaires pour infecter des êtres vivants d'un autre groupe. Nous avons vu déjà des faits identiques avec les *Brucellas* — *mélitensis*, *abortus bovis* et *abortus suis* — qui passent dans certains cas des chèvres ou des porcs aux bovins.

Je pense simplement que pour la meilleure interprétation des statistiques de tuberculose humaine d'origine bovine déjà publiées, et surtout dans les travaux actuellement à l'étude, il serait souhaitable que l'on unifiât les caractères types de culture en milieux différentiels et surtout les caractères d'inoculation en doses connues à des animaux choisis à admettre, pour donner à une souche la dénomination «bovine».

C'est le vœu que j'ai l'honneur de présenter au congrès.

F: 2.

### **Zur Pathologie und Klinik der Fütterungs-Tuberkulose im Kindesalter.**

Von Dr. HARALD BOCK, Berlin.

Nach unseren heutigen Anschauungen sind unklare Krankheitserscheinungen im Kindesalter, die mit Bauchschmerzen ein-

hergehen, weit häufiger, als man bisher annahm, auf Abdominal-Tuberkulose zurückzuführen. Diesem Umstande sollte die Diagnostik in stärkerem Masse Rechnung tragen. Ich will an dieser Stelle einen kurzen Überblick geben von unseren Vorstellungen über die Entstehung primärer Abdominal-Tbc., und an einigen Bildern zeigen, auf welche Weise wir versucht haben, die Diagnostik der Bauch-Tbc. auszubauen.

Es muss den Klinikern und Pathologen auffallen, dass sich die Abdominal-Tbc. in den meisten Fällen fast ganz auf die Bauchhöhle und die zugehörigen Drüsen und das Peritoneum beschränkt, während Lungen und thorakale Drüsen oft frei befunden werden. Man hatte früher sogar geglaubt, dass eine schwere Abdominal-Tbc. eine Immunität der Thoraxorgane bedinge. Die Verhältnisse sind tatsächlich einfacher zu deuten, sobald wir die im Bauch sich abspielenden Prozesse als Ausdrucksform eines tuberkulösen Primärkomplexes betrachten.

Diese Auffassung lässt sich von vornherein durch zwei Tatsachen stützen. Einmal handelt es sich bei der Abdominal-Tbc. zweifellos um Fütterungs-Tbc. Hierfür spricht das häufige Vorkommen von Tuberkel-Bacillen des Typus bovinus bei primärer Abdominal-Tbc. GRIFFITH kommt in seinen bekannten Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass bei primärer Mesenterialdrüsen-Tbc. über 80 % der Fälle auf Infektion mit Typus bovinus zurückzuführen sind. Dagegen wird der Typus bovinus bei aerogener Infektion sehr selten gefunden. Die Eintrittspforte der bovinen Bacillen ist nach GRIFFITH und anderen Autoren fast ausschliesslich der Verdauungsweg. Ausserdem spricht aber auch die allgemeine schwere Beteiligung der Mesenterialdrüsen dafür, dass es sich um einen Primärkomplex im Bauch handelt. Wir sind grundsätzlich zu der Überzeugung gekommen, dass tuberkulöse Drüsen erheblichen Umfangs so gut wie immer Teilerscheinungen eines tuberkulösen Primärkomplexes sind.

Der Primärkomplex im Bauchraum ist ein Analogon zu dem im Brustraum, dessen Zusammenhänge uns schon früher klar geworden sind. Der Primäraffekt im Darm ist sehr klein und klinisch niemals, anatomisch gelegentlich zu finden. Genau wie im Brustraum erkranken auch im Bauchraum im Rahmen des



Primärkomplexes die zugehörigen Drüsen am stärksten. So entsteht oft die ausgedehnte Mesenterialdrüsen-Tbc. Und wieder wie im Brustraum beteiligt sich die den Drüsen naheliegende Serosa am Entzündungsprocess, im Bauchraum also das Peritoneum. Zunächst kommt es zu einer localisierten Peritonitis tuberculosa, die sich verallgemeinern kann. Mesenterialdrüsen-Tbc. und Peritonitis sind die beiden wesentlichen Elemente des tuberkulösen Bauchprocesses.

Klinisch sind die beiden Entzündungsprocesse oft schwer festzustellen. Selbst Mesenterialdrüsen erheblichen Umfanges sind durchaus nicht immer zu palpieren, allerdings auch nicht so selten, wie manche Autoren annehmen. Natürlich ist die Untersuchung des öfteren vorzunehmen und im Zweifelsfalle bei entleertem Darm.

Ähnlich liegt es bei peritonitischen Reizerscheinungen. Ihr Vorhandensein verrät sich meist nur in einer mehr oder minder fühlbaren Bauchdeckenspannung und *défense musculaire*. Aber diese Reizerscheinungen sind oft so gering, dass sie den Primärkomplex im Abdomen in vielen Fällen nicht verraten.

Das gleiche Schicksal hatten früher auch die meisten Primärkomplexe, die nach Inhalation von Bacillen im Thoraxraum entstehen. Erst durch das Röntgenverfahren erschlossen sich hier neue Möglichkeiten für die Diagnostik. Ebenso ist es nun unsere Aufgabe, die Röntgen-Diagnostik für die Feststellung von Primärkomplexen im Abdomen auszubauen.

Oft genügt hierzu schon eine Übersichtsaufnahmen bei gut entleertem Darm. Bei diesem Verfahren erkennt man allerdings nur den Kalk in den spezifisch erkrankten Mesenterialdrüsen, die im Kindesalter eben viel häufiger sind, als man annahm. Drüsen ohne Kalk und peritonitische Processe sind bei einfacher Übersichtsaufnahme nicht festzustellen. Hier hat uns das *Pneumoperitoneum* ein gutes Stück weiter gebracht. Die Literatur der vergangenen Jahre enthält genug Angaben über die Technik des zur Diagnose angelegten Pneumoperitoneums, sodass ich in diesem Zusammenhange hierüber Nichts auszuführen brauche. Diese Erfahrungen werden gerade in allerletzter Zeit durch Arbeiten bereichert, welche sich mit dem Pneumoperitoneum als thera-



peutischem Hilfsmittel bei Darm-Tbc. beschäftigen. Hinsichtlich der Contraindikationen mag gesagt werden, dass selbstverständlich bei akuten Infektionskrankheiten aller Art, besonders bei akuter und chronischer Appendicitis die Anwendung des Pneumoperitoneums zu unterlassen ist.

Es folgen nun die Diapositive von Röntgenaufnahmen, welche erläutern sollen, wie wir durch Anlage des Pneumoperitoneums zu einer Feststellung des Primärkomplexes im Abdomen und dadurch zu einer Diagnose unklarer Fälle gelangten.

1. Verkalkte Mesenterialdrüsen (Übersicht).
2.       "                       "                       "
3. Normale Rückenlage.
4. Rückenlage bei Peritonitis tbc.
5.       "                       "                       "
6.       "                       "                       "
7. Rechte Seitenlage normal.
8.       "                       "                       verkalkte tbc. Drüsen.
9. Linke Seitenlage normal.
10.       "                       "                       Ileocecal-Tbc.
11.       "                       "                       "
12.       "                       "                       Visceral-Tbc.
13. Knieellenbogenlage Normal.
14.       "                       "                       bei Peritonitis tbc.
15.       "                       "                       verkalkte Drüsen.

#### Discussion:

Prof. F. HAMBURGER, Vienna.

Bauchfelltuberculose ist in Österreich sehr selten, obwohl in Österreich T. B. wahrscheinlich in Milch und Butter nicht seltener zu finden sein dürften als in andern Ländern. Es wäre nötig, dass man Fälle findet, in denen die Infektionsquelle sicher gestellt ist.

Prof. ARMAND-DELILLE, Paris.

May I say that I agree with Prof. HAMBURGER's opinion. In France, abdominal tuberculosis in infants and young children is very rare; probably because one gives as a rule boiled milk in artificial feeding.

But I must say that investigations now in the Pasteur Institute show that by cultivating cerebrospinal fluid on the Loewenstein's medium,

one finds a certain number of Bovine bacilli in tuberculous meningitis and it is possible that the same variety causes a few abdominal infections.

Reply of Dr. H. Bock, Berlin.

1) We suggest that in Germany abdominal tuberculosis is not so rare, as Professor HAMBURGER supposes for Vienna. One reason may be that many cases of abdominal tuberculosis are not diagnosed.

2) The inflating of air into the abdomen is usually made by the apparatus for pneumothorax.

3) We have not had any mishaps from touching or wounding the intestine or other viscera.

4) Most of the cases of abdominal tuberculosis are infected by the bovine type.

F: 3.

### **Étude anatomique des spléno-pneumonies de la 2<sup>ème</sup> enfance.**

Par MM. **P. F. ARMAND-DELILLE**, Médecin de l'Hôpital Hérold, **A. LESTOC-QUOY**, Médecin Assistant de l'Hôpital Hérold, **R. HUGUENIN**, Professeur Agrégé d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine de Paris.

La Spléno-pneumonie, l'une des plus curieuses formes cliniques réalisées par la tuberculose pulmonaire de la 2<sup>ème</sup> enfance, n'a jusqu'à présent guère été étudiée du point de vue anatomique: cette manifestation, bien que cliniquement bruyante et parfois même assez alarmante, guérit en effet spontanément dans l'immense majorité des cas sans que se produise la dissémination granulique, tuberculose miliaire.

Les contrôles anatomiques ne sont donc possibles que lorsque la mort d'un enfant atteint de spléno-pneumonie se produit dans des circonstances fortuites indépendantes de l'infection tuberculeuse. Nous avons pu dans de telles conditions recueillir deux intéressantes pièces anatomiques et nous estimons qu'il est intéressant de les présenter ici, étant donné la fréquence et l'importance des spléno-pneumonies dans la tuberculose de la 2<sup>ème</sup> enfance.

Nous ne reprendrons pas ici la description bien connue des signes cliniques et radiologiques de la spléno-pneumonie: signes physiques de condensation vastes, ombres homogènes en nappes ou en plages, obscurcissantes habituellement une étendue considérable des champs pulmonaires, ou bien au contraire ombres beaucoup moins étendues observées au voisinage du hile radiologique.

La question de la nature de ces spléno-pneumonies est souvent assez difficile à trancher et l'on a pu se demander s'il ne s'agissait point en réalité de pneumonies subaigües ou chroniques non tuberculeuses, cependant il est notable que ces manifestations chez des enfants qui ont vécu en contact s'observent discret d'ailleurs avec des individus tuberculeux. D'autre part si les simples recherches du bacille tuberculeux dans les crachats ou même dans le contenu gastrique sont presque toujours négatives, WALLGREN a montré en revanche que dans environ 80 % des cas l'inoculation au cobaye du sédiment de centrifugation permet de mettre en évidence la présence du bacille tuberculeux.

Les deux cas que nous avons observés ont trait, l'un à un enfant de 10 ans, l'autre à un enfant plus jeune, âgé d'environ 6 ans. Dans l'un comme dans l'autre cas, la spléno-pneumonie n'a pas les caractères des manifestations primaires de la tuberculose, elle est secondaire au contraire a des lésions pulmonaires ou ganglionnaires de primo-infection.

Le premier cas nous a fourni l'occasion très rarement rencontrée de voir se développer la spléno-pneumonie. Il s'agissait d'un enfant porteur d'une volumineuse ombre de nature ganglionnaire sur le bord gauche de la trachée: brusquement on vit apparaître chez cet enfant fébricitant une opacité de la presque totalité du lobe supérieur gauche absolument homogène. La mort survenue accidentellement quelques jours plus tard nous montra l'infiltration dense de tout un lobe pulmonaire (lobe supérieur gauche). Sur une coupe l'infiltration n'est pas homogène et semble composée grossièrement de quelques petits filots gris rosés essaimés dans un bloc dense et rougeâtre, il est difficile à l'œil nu de reconnaître la nature exacte de ces altérations que le microscope permet d'identifier comme de petits tubercules caractéristiques.

A côté de ces condensations lobaires totales on rencontre d'autres altérations propres à ajouter un peu de lumière sur le point de départ de cette spléno-pneumonie: au voisinage du hile, un volumineux nodule caséeux, que l'étude histologique montre déjà enveloppé d'une coque

conjonctive nous représentant probablement le tubercule initial. En tout cas c'est l'altération la plus vieille que l'on trouve dans le lobe. Dans le hile même d'énormes ganglions caséifiés.

Il est difficile de ne pas chercher à établir une relation entre les lésions primitives ganglio-pulmonaires et la spléno-pneumonie apparue secondairement: fait primordial, les radiographies en font foi, l'hypothèse d'un essaimage par voie lymphatique se présente naturellement à l'esprit.

Du point de vue histologique, un large fragment intéressant la totalité du lobe supérieur gauche, montre, vu à la loupe, deux variétés d'altérations: Le premier type de lésion, qui occupe dans la coupe la plus grande étendue du lobe, offre, dans l'ensemble, l'aspect d'une nappe d'œdème, parsemée de quelques petits nodules fibrino-nécrotiques.

Le deuxième type de lésion, localisé au voisinage du hile, est d'ordre différent, constitué par des masses en partie nécrotiques, de contour régulier, conglomérées en tubercules partiellement limités par un tissu de sclérose.

1° Dans l'immense plage qui représente la spléno-pneumonie et qui occupe tout le lobe ou presque, les lésions sont constituées avant tout par un œdème intra-alvéolaire très dense vivement teinté par les colorants, un peu grenu. Il est sillonné dans quelques alvéoles, par de petits filaments de fibrine et on y trouve essaimées quelques cellules rondes. Les parois intra-alvéolaires sont minces avec un substratum conjonctif et élastique bien dessiné, des capillaires peu distendus.

Au milieu de ces plages d'œdème, par petits îlots, se rencontrent des altérations d'aspect très différent, petits nodules fibreux nécrotiques: ici les limites alvéolaires disparaissent, fibrine et cellules se fondent en une masse caséuse où l'on ne voit plus que des débris de noyaux pycnotiques. Ces petits foyers essaimés au sein de l'alvéolite œdémateuse sont d'étendue variable, de topographie souvent imprécise: îlots pneumoniques à tendance nécrotique, aucun d'eux ne constitue un tubercule bien organisé avec des cellules épithélioïdes, des cellules géantes et de la sclérose.

2° La région juxta-hilaire qui offre l'aspect d'un nodule caséifié comprend avant tout une large nappe nécrotique à contour irrégulier polycyclique; il semble résulter de la confluence de petits foyers adjacents. L'existence d'une sclérose légère à la périphérie est un argument en faveur de l'ancienneté relative de la lésion, cependant des lésions d'alvéolites fibreuses, observées à son voisinage immédiat montrent que cette lésion, vraisemblablement initiale, est encore en état d'activité.

Nous avons cherché dans l'ensemble de la préparation, quel était l'état des *cavités lymphatiques*: on les rencontre dans les cloisons interlobulaires, très distendues, gorgées de liquide, de globules blancs et parfois de filaments fibreux. La spléno-pneumonie semble parmi

toutes les pneumopathies tuberculeuses celle qui s'accompagne des plus considérables modification du système lymphatique.

Nous avons recherché enfin la présence de bacilles de Koch dans différents points à la coupe; nous avons trouvé ces bacilles avec facilité dans les gros nodules caséux d'apparence initiale, en revanche *au sein des plages d'œdème, dans les petits foyers nécro-nodulaires mêmes, nous n'avons pu déceler aucun de ces agents pathogènes.*

Dans l'ensemble, cette spléno-pneumonie apparaît comme une sorte d'œdème, ponctué d'îlots fibrineux nécrotiques, elle s'étale à l'entour d'un gros nodule nettement tuberculeux qui est apparemment de date plus ancienne.

En résumé, il s'agit là d'une lésion très particulière, qui présente cependant quelque analogie avec les œdèmes terminaux des tuberculoses de l'adulte, mais, ici, il s'agit d'altérations localisées à un seul lobe et l'on comprends fort bien que cet œdème puisse se résorber rapidement et presque complètement; les seules séquelles et qui seraient minuscules, naîtraient de la cicatrisation des petits foyers de nécrose essaimés au milieu de l'œdème.

Le deuxième type que nous avons rencontré est assez notablement différent du premier. Il est vrai, que nous l'avons observé à un stade évolutif beaucoup plus avancé: la première pièce a été recueillie dans les premiers jours qui ont suivi l'apparition de la splénopneumonie, cette deuxième au contraire après une période plus longue de mise en observation.

L'infiltration porte sur le lobe inférieur gauche. Le lobe est dans sa plus grande partie densifié et présente effectivement la consistance du tissu splénique. Cette infiltration offre une remarquable homogénéité et il n'est absolument pas possible, ici, d'identifier, à l'œil nu, une seule des petits plages nécrotiques, dont le microscope montrera la présence.

Par opposition à ce que nous avons vu dans le type précédent l'infiltrat ne présente, ici, aucune relation définie avec le tubercule caséux initial que l'on voit dans le poumon opposé. Aucune connexion non plus entre l'infiltrat et les ganglions du hile.

L'ensemble des lésions histologiques est assez homogène, bien que, les altérations paraissent plus intenses en certains points.

Immédiatement sous une plèvre épaissie et scléreuse témoin d'une lésion déjà ancienne, d'évolution lente, se voient des altérations absolument comparables d'ailleurs à celles que l'on retrouve plus profondément. Les lésions s'étalent de lobules en lobules et les scissures inter-

lobulaires ont absolument le même aspect que la plèvre: *scélrose épaisse*, trouée de multiples vaisseaux sanguins congestifs, sans altérations des fentes lymphatiques. Dans ces travées scélreuses les cavités alvéolaires, sont largement béantes, occupées, avec une intensité variable, par des éléments cellulaires. Dans l'ensemble la dominante n'est pas une lésion intra-alvéolaire, mais une altération qui semble constituée par l'épaississement des parois intra-alvéolaires.

A partir de là, et selon les alvéoles, sans ordre précis, les éléments cellulaires semblent tomber progressivement à l'intérieur de la cavité, isolément ou en amas, de sorte que certains sont vides et d'autres à peu près complètement remplis.

Pour dépeindre tel aspect grossièrement homogène sur de multiples lobules, et pour marquer la présence, dans la lumière ou sur le mur de l'alvéole, de volumineuses cellules, il paraît très suggestif de parler de *pneumonie épithéliale*.

Mais, fait primordial, cette pneumonie épithéliale subit, en *certain points*, des altérations particulières. Certains éléments deviennent plus volumineux ou bien s'agglomèrent et offrent assez l'aspect d'une cellule géante au protoplasme évidemment très altéré. Les cellules qui ont fait irruption à l'intérieur des cavités alvéolaires sont ici très vite altérées; les protoplasmes s'effritent, perdent la netteté de leur contour; les noyaux se désagrègent et l'on aperçoit leur débris pycnotiques, au sein de petites masses grumeuleuses acidophiles, comblant plus ou moins les cavités alvéolaires. Ainsi assiste-t-on à une nécrose progressive, et qui rappelle en tous points la nécrose tuberculeuse, des éléments épithéliaux. Ces altérations sont disséminées sans ordre. La nécrose est purement intra-cavitaire et n'atteint pas les parois. Il n'y a nulle part d'organisation qui rappelle le follicule tuberculeux classique.

D'autrepart, existent d'autres petites lésions curieuses et d'un aspect tout différent. Celles-ci siègent en général à la *périphérie des vaisseaux* et constituent autour d'eux, de petites formations d'aspect nodulaire, qui sont constituées par un afflux de lymphocytes et d'histiocytes, au sein d'un feutrage fibrillaire collagène très grêle.

*Les canaux lymphatiques présentent des altérations remarquables*, ils sont remplis d'éléments nécrotiques comparables à ceux de la cavité alvéolaire:

De *notables réactions inflammatoires du tissu connectif* se rencontrent enfin autour des parois bronchiques, qui sont, alors, considérablement altérées.

En somme l'histologie décèle dans ce cas particulier une lésion très peu évolutive, alvéolite cellulaire sans œdème ni fibrine, semée en de multiples zones de petits îlots nécrotiques qui peuvent vraisemblablement être considérés comme signature de la nature tuberculeuse de la maladie.

Nous avons longuement recherché la présence des bacilles tuberculeux dans cette spléno-pneumonie à type épithélial subaigu mais nous n'avons pu réussir à mettre en évidence la présence d'un seul bacille.

Dans l'ensemble les constatations anatomiques que nous avons faites montrent l'existence des deux types anatomiques assez différents: l'un où domine l'alvéolite œdémateuse, l'autre où domine l'alvéolite épithéliale et le développement du tissu conjonctif. On peut peut-être demander à ces deux modalités la raison des différences si considérables que l'on observe en clinique et en radiologie dans les guérisons des spléno-pneumonies: les unes se résorbent en effet rapidement en quelques semaines ou quelques mois, les autres, au contraire, n'aboutissent au nettoyage radiologique qu'au bout d'un temps variable de 12 à 18 mois et plus. Le développement du tissu conjonctif et les altérations bronchiques que l'on peut constater dans ces cas d'évolution lente, permettent peut-être enfin d'expliquer les petites dilatations bronchiques que dans certains cas nous avons observées comme séquelles de la spléno-pneumonie.

#### Discussion:

Dr. COLLIS, Dublin.

Dr. COLLIS suggested that the pneumonia of the type described by Dr. ARMAND-DEILLE was an allergic reaction around a tuberculous focus. This view is upheld by the fact that these cases often clear up and get perfectly well. It is indeed probable that allergy plays a part in pneumococcal pneumonias in which the prognosis in childhood is good. A new view of tuberculous pneumonia is necessary as it is clear that the prognosis is very much better than is generally believed.

In conclusion Dr. COLLIS stated that he owed a debt of gratitude to Dr. ARMAND-DEILLE who had stimulated his interest in the subject and taught him much.

F: 4.

### Third Generation Syphilis.

By DAVID NABARRO, London.

It is now more than 40 years since Dr. A. FOURNIER in his book, «L'Hérédité Syphilitique» (published in 1891) wrote that acquired syphilis may be transmitted to the offspring for 18 to 20 years after infection, and there is no valid reason why hereditary syphilis may not be transmitted by a woman of 18 to 20, and he concludes by saying that while the transmission of syphilis to the 3rd generation is logically possible, its occurrence has not yet been indisputably demonstrated. He made the conditions of proof very stringent, viz. proof of syphilis in a grand-parent, evidence of early inherited syphilis in parent and child (i.e. the 2nd and 3rd generations), and also evidence that syphilis has not been acquired by either of the parents (i.e. the 2nd generation).

When we come, however, to subsequent French authors, we find that 3rd generation syphilis is regarded as a by no means infrequent occurrence, but the evidence adduced in support of the thesis is often quite unconvincing, a number of congenital malformations such as cleft palate, hare lip, hernia, as well as various dystrophies, etc., being regarded as of syphilitic origin, even though the blood reactions are negative.

In this country the likelihood of the transmission of syphilis to the third generation has been either entirely ignored or emphatically denied, as was done by Sir JONATHAN HUTCHINSON. Dr. GEORGE OGILVIE, however, in a long paper written in 1897, expressed the view that although the evidence of reported cases did not furnish definite proof, nevertheless, there was a reasonable probability that syphilis might descend to the third generation. He pointed out in that paper that FOURNIER's postulates were too exacting when they demanded proof of syphilis in a grand-parent, if the parent of the patient showed the recognised signs and stigmata of congenital syphilis. From time to time cases are reported in most civilised countries of a congenitally syphil-



itic parent bearing a syphilitic child, and many writers upon the subject of syphilis admit the possibility of transmission to the third generation, while some add that there is no reason why it may not be transmitted even further. The discoveries of the *Treponema pallidum* and the Wassermann Reaction and flocculation tests have removed it from its former speculative position, and placed it on a more scientific basis.

During my experience in the Venereal Diseases Department at Great Ormond Street, I have come across 16 families with syphilis in three generations; six in which the disease was present in two, and *probably* in the third generation; seven in which it was *possibly* present in three generations; and two families in which both parents were congenital syphilitics. In the first group of cases, either a positive W. R. was found in the grandparent, parent and child, or the mother had definite signs or symptoms of congenital syphilis, such as typical Hutchinsonian teeth, rhagades, signs or a history of interstitial keratitis, or ulceration of the palate; in the 'probables' again, it is the mother who is congenitally syphilitic. In the families in which both parents were congenitally syphilitic, in the one case the child was apparently healthy, and with a negative blood test, probably because the mother had been treated for eye trouble in early youth; in the other case the mother was an untreated congenital syphilitic, and the baby, though apparently well, except for a hernia, had a positive W. R.

Eleven of these families were reported in a paper I read upon this subject in 1927, so that during the subsequent 5 or 6 years since I have been on the look out for such cases, I have added 20 more to my series. It may be asked why, if the condition is as common as my experience seems to show, other observers have not had similar experiences. In the first place, unless the mothers were themselves carefully examined for signs or symptoms of congenital syphilis when they first brought their children to us as patients, their condition might easily be overlooked, and their positive blood test be regarded as evidence of the acquired disease. Secondly, because an enquiry into the mother's family history might often be helpful, as, for example, the death of her

father from paralysis, or possibly aneurism, a history of tabes in either her mother or father, etc., as I have obtained in some cases; but it is unusual to go so deeply into family histories, and even if such details as I have given were obtained, their significance would not be realised where third generation syphilis was not regarded as a possibility. Thirdly, the too implicit reliance which clinicians often place upon the W.R., and their being content to exclude syphilis on one negative blood test. Fourthly, that possibly third generation syphilis is much commoner in hospital than in private practice, as private patients are usually more thoroughly treated for their disease, and hence it is more likely to be encountered among the hospital class of patient.

Another point which I have noted is that one may suspect congenital syphilis in a mother, even in the absence of any stigmata of the disease, if her blood reactions remain strongly positive after three years' regular treatment. In a few such cases, I have been induced to enquire into her parental history, and have discovered that the father had died of general paralysis.

The third generation child may be born with a typical florid syphilis, which may even be fatal, or the disease may be very mild, and in my opinion it is possible that such children may suffer from various ailments, such as anaemia, malnutrition, epilepsy, endocrine imbalance, etc., which may be due to the mother's syphilis, and yet the child itself may not be infected with the spirochaete, and will consequently have a negative blood reaction. Just as a woman who has acquired syphilis may bear healthy children even though her W.R. be positive, so may a congenitally syphilitic woman; further, I have noted in several cases that it is the second child who is most affected, the elder child being either healthy or only slightly tainted. I have found too, that in several of the cases the affected child has had an involvement of the central nervous system; but further observations on these two points are necessary before we can conclude that they are usual happenings. Of the 33 congenital parents concerned in my 31 families, no less than 30 were mothers. It would appear, therefore, that an untreated congenitally syphilitic mother is much more likely to transmit the disease to her off-

spring than is a congenitally syphilitic father. While realising that my observations lack scientific proof, because of the nature of the cases and the impossibility of reproducing human conditions in animal experiment, I venture to think I have made out a strong case for the existence of third generation syphilis. In consequence I should like to urge (i) that more time be spent in examining the mothers of our child patients, and particularly in enquiring into their family histories, and (ii) if a woman comes under our observation for another condition and she is discovered to have congenital syphilis, she be advised to have appropriate treatment in her own interest, and in that of any possible offspring.

In conclusion, I may add that I recently made this the subject of my presidential address to the Medical Society for the Study of Venereal Disease, and that my remarks, together with a detailed account of all the families referred to, were published in the January 1933 number of the British Journal of Venereal Diseases.

F: 5.

### **Il comportamento del ricambio emoglobinico nella malattia da siero.**

(In collaborazione col Dr. SENIN, Clinica Pediatrica Bologna, Italy.)

Prof. **MAURIZIO PINCHERLE.**

Direttore della Clinica Pediatrica della R. Università di Bologna, Italia.

La letteratura concernente le modificazioni della crasi sanguigna negli stati anafilattici è frammentaria e non si è in genere molto occupata di seguire con metodo e completezza le alterazioni fisiche, chimiche e biologiche del sangue stesso, mentre assai si è occupata delle alterazioni citologiche dal punto di vista della morfologia ematica. Spunti isolati e ricerche pregevoli pur tuttavia sussistono, ed in parte sono frutto dell'attività e della genialità di Scuole pediatriche e mediche italiane: sono infatti del

FRANCIONI le note ricerche sulle precipitine e soprattutto — nel nostro riguardo — sulla presenza di speciali anticorpi a funzione litica con deviazione e scomparsa del complemento; sono del MENABUONI le ricerche sull'abbassamento dell'indice fagocitario; del DELLAVOLTA la constatazione di eteroemoagglutinine specifiche; dei miei allievi GELLI e TAROZZI la constatazione di una notevole diminuzione del tasso isoagglutinico per tutta la durata del processo anafilattico acuto della «malattia da siero». Ricerche speciali, quali la velocità di sedimentazione e altre, sono state ricordate dal mio Aiuto Prof. DE TONI nella sua discussione alla Relazione dell'anafilassi: non vi ritorno quindi sopra.

Ci è parso interessante — e non ci risulta che ricerche metodiche al riguardo siano già state compiute — di verificare, in una collo studio della resistenza delle emazie, il comportamento del ricambio emoglobinico, per cercare di vedere se, attraverso queste peculiari manifestazioni, si fosse potuto constatare un'univoca o comunque parziale alterazione della crasi sanguigna, di cui i rilievi dei precedenti A. A. ora citati, potevano far nascere il sospetto. Da ciò la ragione delle nostre iniziali ricerche a cui ha attivamente collaborato il mio assistente Dr. SENIN.

Abbiamo cimentato piccoli pazienti che, per forme difteriche o per sole ragioni profilattiche, avevano ricevuto il siero antidifterico e che presentavano le tipiche manifestazioni dell'anafilassi (malattia da siero). Un altro paziente è stato cimentato, senza precedente infezione difterica, con fenomenologia anafilattica consecutiva a trasfusione sanguigna: era un soggetto affetto da nefrosi lipoidea con tipico e completo reperto emochimico. Abbiamo voluto aggiungere poi un ultimo caso di classica «porpora anafilattoide» con angiotossicosi e senza trombopenia, per gli ammessi rapporti con le sindromi allergiche. Per controllo sperimentale abbiamo scelto due grossi conigli in cui abbiamo ottenuto il tipico stato anafilattico con ripetute iniezioni di siero di cavallo.

Presento senz'altro la tavola riassuntiva:

In essa sono registrati, oltre ai dati generali (età — peso — U. I. introdotte — data, carattere e decorso dell'eruzione . . .), il tasso emoglobinico (metodo Sahli), la bilirubinemia qualita-

tiva e quantitativa (metodo Hijmans V. d. Berg), la bilina fecale (metodo Pietra e Bozzolo), la resistenza globulare (metodo Viola-Fiessinger), la presenza nelle urine dei pigmenti biliari (metodo Gmelin) e di urobilina (metodo Schlesinger), prelevando il sangue sempre a digiuno, rispettivamente all'inizio, all'acme, e dopo 3—4 giorni dalla completa scomparsa dell'eruzione.

### Risultati.

A. *Risultati sperimentali di controllo*: Nessuna variazione apprezzabile nei conigli, durante il periodo anafilattico, nel confronto del prelevamento precedente in condizioni normali.

#### B. *Risultati clinici*:

1°) Valori emoglobinici senza o con minime e non univoche variazioni sempre mantenentisi nei limiti fisiologici.

2°) *Reazione diretta di Hijmans V. d. Berg* sempre negativa. Ciò, mentre esclude disfunzioni epatiche di rilievo, fa già supporre che l'emolisi in circolo non abbia raggiunto valori molto elevati.

3°) *La reazione indiretta di H. V. d. Berg* è stata, in prevalenza, negativa: qualche volta — è vero — leggermente positiva all'inizio dell'eruzione, ma persistente anche dopo la cessazione dei fenomeni anafilattici. (E' noto poi come una leggera positività della H. V. d. Berg indiretta si possa già avere con tassi bilirubinemici fisiologici.) Solo nel caso del soggetto reumatico e cardiopaziente, l'eruzione tipica da siero si è accompagnata ad un evidente aumento della H. V. de Berg indiretta, con spiccata urobilinuria, iperbilinia fecale, pur senza apprezzabili modificazioni della resistenza globulare. Ad eruzione scomparsa, la reazione indiretta si attenuò subito e notevolmente, e scomparve l'urobilinuria. In attesa di ulteriori controlli dell'interessante reperto in soggetti analoghi, abbiamo considerato plausibile l'ammissione di una meiopragia costituzionale od acquisita del ricambio emoglobinico in questi soggetti, che bene chiarirebbe i fenomeni concausalmente scatenati dallo squilibrio umorale ridestato dall'anafilassi serica. Di questi rapporti fra concause anafilizzanti ed emolisi si è già occupata nella nostra Clinica la Dr. DESSYLLA, a proposito di un interessante caso infantile di classico Ittero emolitico familiare.

Numero d'ordine	Nome	Età	Peso (Kg.)	Malattia	Siero antidifterico iniettato (C. J.)	Caratteri dell'eruzione	Cronata d'inizio dell'eruz.	Momento di esame	Hb. % (Sahli)	Hijmans V. D. E.		Resist. globale		Sterco-bilina	Bilirubinemia (unità bilir.)		Nelle urine	
										diretta	indiretta	iniziale %	E. Totale %				Pig. biliri	Trobilina
1	Z. Francesco	8 <sup>1/2</sup>	20,540	Angina difterica	25,000	intensa	XII <sup>ma</sup>	Eruz. iniziale	70	—	+	0,48	0,30	1:680	0,25	+	—	—
								Decorso eruzione	70	—	—	0,50	0,32	1:650	0,25	+	+	+
2	S. Faustina	10	21,900	Angina e rimite difteriche	50,000	intensa	VIII <sup>a</sup>	E. i.	78	—	—	0,50	0,32	1:700	0,22	—	+	+
								D. e.	78	—	—	0,50	0,32	1:720	0,20	—	+	+
								E. s.	80	—	—	0,50	0,32	1:690	0,23	—	+	+
3	V. Wilma	3	13,460	Angina streptococcica	40,000	intensa	VI <sup>a</sup>	E. i.	65	—	—	0,48	0,32	1:600	0,24	—	+	+
								D. e.	56	—	—	0,46	0,30	1:630	0,24	+	+	+
								E. s.	60	—	—	0,46	0,30	1:700	0,22	+	+	+
4	R. Armando	29	11,640	Croup	30,000	intensa	XI <sup>a</sup>	E. i.	60	—	—	0,46	0,30	1:695	0,30	—	—	—
								D. e.	60	—	—	0,46	0,28	1:725	0,30	—	—	—
								E. s.	60	—	—	0,46	0,28	1:687	0,28	—	+	+
5	R. Maria Teresa	3	11,600	Angina difterica	40,000	mediocre	VI <sup>a</sup>	E. i.	60	—	—	0,48	0,30	1:648	0,26	—	—	—
								D. e.	60	—	—	0,48	0,30	1:702	0,26	—	—	—
								E. s.	60	—	—	0,46	0,30	1:759	0,26	—	—	—
6	B. Adolfo	3	11,500	Angina e rimite difteriche	71,000	mediocre	IX <sup>a</sup>	E. i.	50	—	+	0,48	0,30	1:800	0,20	+	+	+
								D. e.	50	—	+	0,46	0,28	1:720	0,20	+	+	+
								E. s.	50	—	—	0,46	0,30	1:680	0,24	—	—	—
7	Z. Diana	10	27,000	Angina difterica	64,000	intensa	X <sup>a</sup>	E. i.	70	—	—	0,50	0,32	1:600	0,21	—	+	+
								D. e.	70	—	—	0,50	0,34	1:680	0,20	—	+	+
								E. s.	70	—	+	0,48	0,34	1:600	0,24	—	—	—
8	J. Sergio	3 <sup>1/2</sup>	14,000	Croup	10,000	intensa	XI <sup>a</sup>	E. i.	70	—	—	0,46	0,30	1:800	0,25	—	+	+
								D. e.	72	—	—	0,46	0,30	1:810	0,25	—	+	+
								E. s.	70	—	—	0,46	0,30	1:780	0,25	—	+	+

9	C. Primo	a 4	11.300	Paralisi post- differica	15.000	intensa	X <sup>1a</sup>	E. i. D. e. E. s.	70 72 70	— — —	0,50 0,48 0,48	0,32 0,32 0,30	1: 710 1: 705 1: 702	0,18 0,18 0,19	— + —
10	M. Anna Maria	a 9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	27.500	Scarlatina con angina diffe- rica	30.000	intensa	VI <sup>a</sup>	E. i. D. e. E. s.	60 60 60	— — —	0,48 0,46 0,46	0,30 0,28 0,28	1: 724 1: 699 1: 713	0,25 0,24 0,24	+ + —
11	C. Rodolfo	a 11	32.900	Postumi encefalitici	16.000 (profilattiche) Sangue umano trasfuso (150 cc.) dopo 2 mesi da una prima tra- susione	intensa	IX <sup>a</sup>	E. i. D. e. E. s.	80 80 70	— — —	0,46 0,48 0,46	0,30 0,30 0,32	1: 701 1: 620 1: 680	0,19 0,19 0,19	+ + —
12	J. Mariano	a 7	26.450	Nefrosi lipidica	16.000 (profilattiche)	mediocre	XIV <sup>a</sup>	E. i. D. e. E. s.	70 68 72	— — —	0,48 0,48 0,45	0,30 0,32 0,30	1: 729 1: 638 1: 647	0,28 0,30 0,30	+ + —
13	J. Giuseppe	a 10	26.150	Convalesc. di reum. art. ac.	16.000 (profilattiche)	mediocre	X <sup>a</sup>	E. i. D. e. E. s.	80 80 78	— — —	0,50 0,48 0,50	0,28 0,30 0,32	1: 800 1: 798 1: 777	0,25 0,25 0,25	— + —
14	A. Clementina	a 11	28.000	Cardiopatia reumatica grave	16.000 (profilattiche)	intensa	IX <sup>a</sup>	E. i. D. e. E. s.	75 75 80	+ + —	0,48 0,46 0,46	0,32 0,30 0,30	1: 1602 1: 2054 1: 934	0,21 0,20 0,23	+ + —
15	M. Renza	a 7	16.600	Peliosi reumatica	non iniezione di Siero iniezione ripe- tute di Siero normale di cavallo	numerose petecchie		E. s.	60	—	0,46	0,30	1: 624	0,21	—
I <sup>o</sup>	coniglio		2.520					Prima del Siero	75	—	0,54	0,44	1: 227,62	0,4	+ + +
								Periodo anafi-	75	—	0,52	0,44	1: 350,20	0,4	—
								Periodo post- anafattico	77	—	0,54	0,44	1: 290	0,4	+ +
II <sup>o</sup>	coniglio		2.780					Prima del Siero	78	—	0,54	0,44	1: 320	0,35	—
								Periodo anafi-	78	—	0,54	0,42	1: 260,20	0,38	—
								Periodo post- anafattico	76	—	0,52	0,44	1: 293	0,35	—

4°) *Il reperto urinario della urobilina e dei pigmenti biliari*, ha sì in genere seguite le modificazioni della bilirubina ematica, ma — e questo costituisce a parer nostro il reperto più interessante — la urobilina è apparsa molto frequentemente (come bene risulta dalla tavola) presente ed anche rilevante, come reperto a sé stante, isolato. Nei nostri casi essa risulta unica, ma assai fedele testimonianza di un ricambio emoglobinico in certo grado iperattivo, ritenendosi poco probabili autoctone lesioni del parenchima epatico; reperto comunque modesto e che poco decampa dai confini fisiologici, ma a cui la frequenza e l'univocità dà speciale impronta e rilievo.

5°) *La resistenza globulare* — anche nei casi più gravi per intensità di eruzione e manifestazioni generali imponenti — ha oscillato in limiti fisiologici per l'età, con spostamenti minimi e per nulla univoci, quali si osservano anche nel soggetto normale.

6°) Altrettanto dicasi per il *comportamento della bilina fecale*, le cui minime oscillazioni, del tutto analoghe a quelle fisiologiche richiamate dal lavoro della digestione e dell'assorbimento, non hanno mai presentato deviazioni di un certo rilievo e di una speciale costanza ed univocità, se si eccettui il caso con cardiopatia reumatica.

7°) Da ultimo teniamo calcolo della mancanza di modificazioni di una certa entità del R. E. nel, pur unico, paziente con porpora reumatica e. d. anafilattoide.

Riassumendo e commentando da ultimo queste nostre preliminari osservazioni, possiamo dedurre che le brusche modificazioni allergiche dell'anafilassi da siero nel bambino hanno dimostrato di influire molto lievemente ed incostantemente sul ricambio emoglobinico nei soggetti senza speciale tara costituzionale; mentre appare probabile, dal precedente reperto della Dr. DESSYLLA e da una nostra osservazione personale (soggetto reumatico-cardiopaziente), che speciali meiotragie del ricambio emoglobinico possano risvegliare, nelle reazioni anafilattiche, manifestazioni più intense e talora forse anche gravi, che lo studio completo ed esatto del ricambio emoglobinico stesso in tali circostanze potrà — probabilmente — bene documentare.



F: 6.

## Zur Kenntnis des intermediären Eisenstoffwechsels im Kindesalter.

Von Privatdozent **F. THOENES**, Oberarzt der Klinik.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln. Direktor: Prof. Dr. KLEINSCHMIDT.

Bei den bisherigen Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel im Kindesalter sind ausschliesslich zwei Methoden zur Anwendung gekommen: solche die der Feststellung der Eisenbilanz und solche, die der Ermittlung des Eisengehaltes der Organe in den verschiedenen Lebensaltern des Organismus dienen. Sie geben Rechenschaft über Einfuhr, Ausfuhr und Retention und gestatten ein Urteil über die Grösse der Eisenbestände des Organismus. Aber sie lassen alle die Vorgänge unberücksichtigt, die zwischen Einfuhr und Ausfuhr liegen, die aber die Retentionsgrösse und den Eisenbestand des Organismus hauptsächlich bedingen: den Ablauf des intermediären Stoffwechsels.

Die Möglichkeiten zur Erforschung des intermediären Eisenstoffwechsels waren bisher aus methodischen Schwierigkeiten beschränkt. Erst die Untersuchungen von WARBURG und von BARKAN eröffneten neue Wege zu diesem Ziele.

BARKAN zeigte, dass im Blute neben dem im Molekül seines Farbstoffes organisch festgebundenen Eisen eine säurelösliche Eisenfraktion enthalten ist, das »leichtabspaltbare Bluteisen«. Er fand auch im Serum eine säurelösliche Eisenkomponente bestimmter Grössenanordnung, die mit den von WARBURG unabhängig davon durch eigene Methode ermittelten Serumeisenwerten, ja auch mit den Untersuchungsergebnissen von FONTÈS und THIVOLLE und von HENRIQUES und ROCHE übereinstimmen.

Mit dieser Entdeckung entstand die Frage nach der biologischen Bedeutung der säurelöslichen Blut- und Serum-Eisenfraktion. Über diese Frage ist bisher endgültige Klarheit nicht geschaffen worden. BARKAN ordnete sie dem »Transporteisen« zu, d. h. jenen Eisenmengen, welche zwischen den verschiedenen Orten der Eisenaufnahme in die Blutbahn und der Abgabe aus derselben hin und her bewegt werden. Damit aber wurden be-

reits die Beziehungen der säurelöslichen Blut- und Serumeisenfraktion zu den Vorgängen des intermediären Eisenstoffwechsels angedeutet, dessen Ablauf ja in lebhafter Wechselwirkung zu den Bestandteilen des Blutes und Serums stehen muss.

Die folgenden Untersuchungen befassen sich nur mit dem Eisengehalt des Serums und haben sich zur Aufgabe gestellt, die Beziehungen seines Eisengehaltes zu den Vorgängen des Gesamtstoffwechsels, insbesondere zu denen des äusseren und inneren Eisenstoffwechsels zu klären. Dazu erschien uns besonders die klinisch-experimentelle Forschung berufen. Diese musste die Höhe des Serumeisenspiegels in seinen gesetzmässigen Beziehungen zu den physiologischen und pathologischen Vorgängen festlegen, um damit gleichzeitig die Bedingungen zu erforschen, die die Höhe des Serumeisenspiegels überhaupt regulieren und die Quellen aufzufinden, aus denen das säurelösliche Eisen stammt.

Ich übergehe hier methodische Einzelheiten und bemerke nur, dass die Eisenwerte im Trichloressigsäurefiltrat mit der Rhodanidreaktion nach Extraktion mit Azetessigester kolometrisch bestimmt wurden. Sie bewegen sich in Übereinstimmung mit den Angaben obiger Autoren ihrer Grössenordnung nach um  $1,0 \times 10^{-3}$  mg/ccm.

Der *Normalwert* für das Serumeisen des Kindes ist nicht einheitlich und schwankt wie bei dem Erwachsenen in einer gewissen Breite, ausserdem aber für die verschiedenen Altersperioden um einen verschiedenen Mittelwert. Die höchsten Werte fanden sich im Nabelschnurblut des Neugeborenen (1,72). Für den jungen Säugling bis zum Ende des 2. Monats ergab sich ein Mittelwert um 1,29, für die anschliessende Säuglingszeit 0,80, für das ältere Kind 1,21. Verfolgt man den Serumeisenwert bei dem gleichen Kinde über längere Zeit, so ergibt sich, dass diese innerhalb der ersten Wochen und Monate absinken, um dann wieder anzusteigen. Die allmähliche Senkung des Serumeisengehaltes, die wir bei gesunden Säuglingen im Verlaufe der ersten Lebensmonate beobachten konnten, ist also ungefähr der physiologischen Bewegung des Haemoglobinspiegels gleichgerichtet, wie sie von MACKAY unlängst eingehend studiert wurde. Eine gewisse

Abhängigkeit des Serumeisenwertes von der Höhe des Hämoglobingehaltes scheint also normalerweise zu bestehen. Es ist aber nicht so, dass einem bestimmten Hämoglobinwert gesetzmässig ein Serumeisenwert von bestimmter Höhe zugeordnet ist. Wir müssen vielmehr feststellen, dass innerhalb der grossen Linie, der die beiden Werte im Laufe der Entwicklung folgen, jeder einzelne weitgehende Selbstständigkeit aufzuweisen scheint.

Danach wandten wir unsere Aufmerksamkeit der *Pathologie* des Kindesalters zu. Aus den dabei gewonnenen Ergebnissen sei hier nur eine Beobachtung als besonders wesentlich ausführlich behandelt: der Einfluss akuter Infektionen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass im Beginne von Scharlach und Diphtherie, ebenso bei Masern, schweren katarrhalischen und eitrigen Infektionen eine starke Senkung des Serumeisenspiegels, trotz normalem Hämoglobinwertes fast gesetzmässig auftritt, um mit Abklingen der Erkrankung wieder zur Norm zurückzukehren.

Das gleiche Phaenomen liess sich auch im *Tierversuch* durch die Injektion von Bakterientoxin (Diphtherietoxin) in stark untödlicher Dosis reproduzieren. Die Senkung beginnt einige Stunden nach der Injektion und erreicht ungefähr in 24 Stunden den Tiefpunkt. Nach weiteren 24 Stunden kehren die Werte zu normaler Höhe zurück. An dieser Bewegung nimmt der Hämoglobinspiegel keinen Anteil.

Für die Klärung dieses Phänomens erschien es uns von Bedeutung, dass die gleiche Wirkung auch beim Tier durch die intravenöse Injektion solcher Substanzen auszulösen gelang, deren Angriffspunkt ausgesprochen im Reticuloendothel liegt: dem Elektrocollargol und dem Thorotrast. Auch hierbei tritt nach Verlauf und Ausmass der gleiche, nur etwas nachhaltigere Effekt ein: d. h. die durch Metallkolloide bewirkte vorübergehende Blockade des R. E. S. geht mit einer Senkung des Serumeisengehaltes einher.

Wir wissen nun, dass die Funktion des R. E. S. durch die Speicherung vorübergehend herabgesetzt wird, und dass dabei insbesondere der Abbau des Blutfarbstoffes zu Bilirubin und Eisen betroffen wird. Da wir nun feststellen konnten, dass im Serum durch den gleichen Vorgang eine Verminderung der gleichen

Substanz eintritt, die im intermediären Stoffwechsel als Endprodukt des gehemmten Blutfarbstoffabbaues nur in vermindeter Menge entstehen kann, erscheint uns die Berechtigung zu einer ursächlichen Verknüpfung dieser beiden Vorgänge gegeben. Diese Folgerung aus unseren Ergebnissen zieht dann die andere nach sich, dass der wesentliche Teil des säurelöslichen Eisens im Serum aus dem intermediären Stoffwechsel und zwar aus dem beim Blutmauserungsprozess abgebauten Haemoglobin stammen muss. Die Richtigkeit dieser These vorausgesetzt, dürfen wir die Höhe des Serumeisenspiegel als ein ungefähres Mass für die Intensität des Blutfarbstoffabbaues betrachten. Damit stimmt überein, dass wir beim Neugeborenen die höchsten Serumeisenwerte antreffen und dass diese allmählich absinken, dass wir aber im Kindesalter mit seinem gesteigerten Stoffwechselablauf im allgemeinen in der Norm höheren Durchschnittswerten für das Serumeisen begegnen, als beim Erwachsenen.

Danach entsteht die Frage, ob wir berechtigt sind, auch die durch Bakterientoxin bewirkte Senkung des Serumeisenspiegels gleichartig zu deuten. Noch fehlen ausreichende Beweise dafür. An der Tatsache, dass auch die Bakterientoxine, wie die Metallkolloide an dem R. E. S. angreifen, ist aber nicht zu zweifeln. Dass sie dieses dabei ebenfalls vorübergehend in einen Zustand verminderter Leistungsfähigkeit zu versetzen vermögen, erscheint durchaus glaubhaft. Weitere experimentelle Untersuchungen müssen hier noch klärend wirken.

Wie dem aber auch sein mag: das von uns aufgefundene Phänomen — die Senkung des Serumeisenspiegels bei Einwirkung von Bakterientoxin — stellt uns vor neue Probleme. Es scheint ein Bindeglied darzustellen zwischen den Immunitätsvorgängen und der Stoffwechselpathologie und bestätigt die Auffassung von JUNGEBLUT, dass die Probleme der Immunitätslehre solche des Stoffwechsels sind. Es wird weiter zu untersuchen sein, ob das Phänomen nur als Folgeerscheinung zu werten ist, oder ob ihm im biologischen Geschehen auch eine tiefere Bedeutung im Hinblick auf den Ablauf des Zellstoffwechsels und die Zelleistungen, insbesondere für die Zellatmung, die Antikörperbildung und die Blutregeneration zuzuerkennen ist.

F: 7.

### Anaemia and Reticuloendotheliosis.

By **ROBERT J. GITTINS**, M.D., M.R.C.P., D.T.M. & H. from the Children's Hospital, Birmingham.

It is probable that most here have rarely observed fatal cases of anaemia in children that clinically resemble leukaemia very closely but almost mysteriously fail to shew a leukaemic blood or histological picture. In the progressive pallor, constant enlargement of the spleen and lymphatic glands with possibly an accompanying hepatomegaly, such cases may have been regarded as «leukaemic leukaemia». Amongst other diagnoses, that of von Jaksch's Anaemia Pseudoleukaemica Infantum and Banti's Disease have been doubtless considered. At the Birmingham Children's Hospital we have had the opportunity of observing three such cases in the past eighteen months, and it is the object of this communication to portray the chief features, clinical, haematological and histological, of this rare but interesting condition. These cases shewed varying clinical characters and their distinctive feature was revealed only on histological study; this proved to be a widespread disturbance of the reticulo-endothelial system; especially noteworthy was an extensive reticulosis in the spleen and lymph glands.

Although since the valuable research of ASCHOFF and his school much work has been devoted to the elucidation of the function of the extensive reticulo-endothelial system, our answers to some of the simplest questions are yet only uncertain and incomplete. For example, we cannot yet authoritatively state whether the reticulo-endothelial system can initiate haematopoiesis *de novo* in the adult, although many workers accept this idea as axiomatic. Furthermore though the various cells — the reticulum cells of the splenic pulp and lymph nodes, the endothelial cells of the lymph sinuses, the splenic venous sinuses, the Kupffer cells in the liver — can so profitably be grouped together as a system, they shew definite differences in storage capability and in their reaction to disease, and by no

means represent quite that degree of functional unity that we may be tempted to conceive by the name »Reticulo-Endothelial System». It appears that the reticulo-endothelial system is somewhat easily roused into activity in children, for proliferation and often freeing of the cells of this system are observed in such divergent conditions as acute inflammatory lesions and leukaemia.

The three cases of which the chief features are now to be described shewed the common features of severe anaemia, unresponsive to treatment, haemorrhages and splenomegaly.

Since the histological investigation alone revealed the nature of the underlying process, it will be necessary to present the microscopical findings in some detail, and on account of time I will, therefore, only summarize the clinical and haematological pictures.

R. D. came under observation in 1930 at the age of one year eleven months. He was yellow at birth and had always been somewhat pale. Bruising had occurred easily and streaks of blood had been noticed in the motions. The grandfather on the maternal side bled profusely from any cut. Examination on admission revealed pallor and a palpable spleen 3 fingers below the costal margin. The Blood examination shewed Hb. 12 %, Red cells 2.5 m, C. I. 0.5, W. B. C. 11.3 thousand, Diff: N. P. 44%, Lys. 53 %, E. 1, Myelocytes 2. A few normoblasts were seen.

The child was discharged slightly improved with a provisional diagnosis of Von Jaksch's Anaemia. In the next *1 year 8 months* he had three periods in hospital, during which time 36 blood examinations were carried out. There is time only to summarize these: apart from the slightest remissions from time to time there was no essential deviation from the first one. The haemoglobin varied from 15 % to 35 % with a C. I. less than 1. At various times a very slight increase in fragility of the red cells was found; usually 1 or 2 normoblasts were present. Reticulocytes commonly remained about 1 %, and once a rise to 6 % was noted. Platelets were nearly always very low at 10 or 20 thousand, though 2 early counts were over 150 thousand. There was a variable pale yellow tint to the complexion, and the urobilin in the urine was always increased. The VAN DEN BERGH direct and indirect reactions were very slightly positive. The most striking clinical feature was the haemorrhagic tendency, which revealed itself in varying degree from a few petechiae to the severest epistaxis, haematemesis and melaena. The spleen and liver slowly increased in size, but enlargement of the glands was

never a feature. Apart from slight remissions one may say that a wide range of therapeutic agents, including Iron in various forms, Liver Extract, Vitamins A, B and C, Adrenalin and Human Serum, and X-ray applications to the spleen and bones, exerted no definitely beneficial effect. Improvement followed only the blood transfusions, a number of which were given. The child finally died at the age of three years nine months after a period of severe bleeding.

*Chief features of Autopsy.* Liver slightly, and spleen grossly enlarged. Blood in the intestinal tract. Lymphatic glands slightly enlarged. Bone marrow of a uniform red colour.

*Histology.* Spleen. There was a marked increase of large pale cells in the pulp with a diminution of the lymphatic follicles. These cells had large light staining nuclei 7—9  $\mu$  in diameter, containing pale irregular dots and threads of chromatin, and sometimes nucleoli in an almost colourless karyoplasm. The eosinophilic cytoplasm extended into fine processes, here and there collected into bundles of pink strands.

Small areas of degeneration of these fibres, almost amounting to necrosis, were found. In the meshes of this proliferated reticulum were some lymphocytes and red cells and a few myelocytes, normoblasts and eosinophils. The cells lining the venous sinuses were somewhat more prominent than in the normal spleen. Free phagocytic histiocytes were not found. The Turnbull-Huecke reaction shewed a light but increased deposit of iron irregularly throughout the pulp. The outstanding characteristic was the widespread proliferation of the reticulum cells.

Lymph glands. Three sections shewed outstanding and widespread proliferation of reticulum cells, similar to the above, while the lymph cords were almost obliterated. Phagocytic histiocytes were present in fair numbers. A gland from the meso-colon shewed little reticulosis, but a prominent increase of cells lining the sinuses. Iron: Some irregular deposits.

*Liver.* Fatty degeneration of central areas. Sinusoids very wide and contained a number of large pale cells with an eosinophilic cytoplasm of about 12—15  $\mu$ , and containing lightly stained nuclei about 8  $\mu$ , often irregularly indented. These cells sometimes contained ingested cellular remnants; they corresponded to histiocytes and will be referred to as such. No normal Kupffer cells were found, and those that were recognizable were swollen and partially loosened.

*Bone Marrow.* Some sections shewed a definite reticular cell proliferation, while others shewed a more advanced and extensive process, in which quite large areas consisted of a somewhat structureless material, shewing some fibrillation and some scattered spindle shaped cells. Myeloid cells and erythroblasts were present in the intervening areas. Thus there was a striking replacement of the marrow by a reticular and fibrous proliferation.

The sections of the kidney and lung shewed relatively little change, except that histiocytes were present in the lung capillaries.

The striking feature of the histological picture was the widespread proliferation of various components of the reticulo-endothelial system, especially the reticular cells of the spleen and lymph glands.

Clinically the case presented a chronic and slowly progressive anaemia, associated with the blood picture of an aplastic or hypoplastic marrow, enlargement of the spleen and lymph glands. The histological features of a systemic reticulosis provide an uncommon but feasible explanation of this syndrome.

J. W. 19.12. 32. This child, who had always been rather pale, developed an abscess of the neck three months before admission. Subsequently other scattered and periodically occurring abscesses, which yielded a pure culture of *Staph. Aureus*, occurred and indicated a septicaemia. Apart from this feature, examination shewed bruising, a general slight enlargement of the lymphatic glands and enlargement of the spleen to 1 inch below the costal margin. The blood examination shewed: Hb. 26%, R. B. C. 1.4 mill, C. I. 1, W. B. C. 950, Platelets 21.3 thousand; Diff. Count: N. Polym. 6%, Lymph. 85%, Monos. 7%, Turk cells 2; no nucleated red cells. Treatment by Iron, Dried Yeast, and Liver extract was given and subsequently the blood improved and the best results shewed Hb 37%, white cells 3.25 thousand, with 34% neutrophils and 32 normoblasts and 48 megaloblasts per c.mm. However these values again began to decline and with the pallor increasing the child died. The clinical diagnosis was *Staphylococcal Septicaemia* and *Aplastic Anaemia*.

The autopsy findings were: Spleen and liver somewhat enlarged, mesenteric glands not definitely enlarged. Bone Marrow generally a little pale with one or two small areas of doubtful gelatinous degeneration. All the cranial sinuses etc. were clean.

#### *Histology.*

*Spleen.* Lymph follicles small. The pulp shewed a marked increase of reticulum cells and fibres. There was also a striking number of large free histiocytes, which were similar to those in Case I but which contained considerable numbers of ingested red cells. Remaining cells were a few lymphocytes and myelocytes. The venous sinus cells were not proliferated. The Turnbull-Huecke stain shewed large amounts of scattered iron.

*Lymph Glands.* Remains of lymph follicles were with difficulty discernible in a greatly proliferated reticulum. The large pale cells of



the germ centres were much increased. Free histiocytes were fairly plentiful. A fairly considerable amount of iron, free and in reticular cells was present.

*Liver.* Oedema. Liver cell columns broken up by very wide sinusoids, which contained moderate numbers of histiocytes, some of which were phagocytic. There were many loosened Kupffer cells and some karyorrhectic lymphocytes. Iron content was only slight.

*Bone Marrow.* This was cellular, but higher magnification shewed that very many of the cells were large histiocytes, which were intensely phagocytic. Large numbers of ingested erythrocytes were present in the histiocytes — as many as seven being discernible in some. Besides these very obvious histiocytes, there were some slightly smaller cells that appeared to be smaller histiocytes. Myeloid cells appeared diminished though typical metamyelocytes and polymorph cells were identified. Erythroblasts were more plentiful.

A small amount of iron was present.

The tonsils shewed some reticular cell increase in the germ centres, but no definite increase in the other parts.

The lungs shewed large polygonal cells in the vessels.

*Summarizing:* this case presented a clinical and haematological picture suggesting an acute aplastic anaemia in the presence of staphylococcal septicaemia. Histologically the striking feature was a systemic reticulosis found together with the production of large numbers of free histiocytes, which were excessively active in the phagocytosis of red cells. In fact we might apply coin a term «Erythrophagia» to describe the outstanding characteristic.

*Case J. B.* Aged 1 year. Always somewhat pale, but a week before admission in 1932 he rapidly became more anaemic. Examination shewed petechiae, considerable hepato- and splenomegaly with a few enlarged lymph glands, and rickets. During the next five days before death, a continuously raised respiration rate was present and not long before the end signs of pneumonia and questionable empyema were evident.

The Autopsy revealed small bilateral empyemata and advanced pneumonic consolidation, slight hepatomegaly and gross splenomegaly (weight 90 g.), slight enlargement of the cervical and inguinal glands, active rickets and a greyish coloured bone marrow.

#### *Histology.*

*Spleen.* Lymph follicles very small. Marked proliferation of reticulum and increase of reticulum cells throughout the pulp. Cytological features were as described in the preceding two cases, but there

was a general tendency to the production of more reticular fibres than in the second. Free phagocytic histiocytes were present, but in fewer numbers than in the second case. As compared with spleens from cases of sepsis, this shewed a deficiency in neutrophil cells and in the frequently observed proliferation and desquamation of the cells lining the venous sinuses. The outstanding feature was the fine reticulosis.

No Iron found.

*Lymph Glands.* Shewed congestion, and in one gland, marked increase of free endothelial cells in the sinuses. There was no very definite increase in the reticulum cells and phagocytosis was slight. No Iron.

*Liver.* Oedema. Wide sinusoids containing large numbers of histiocytes, frequently phagocytic, together with loosened Kupffer cells and a good many polymorphonuclear cells.

Iron — very slight deposit.

*Marrow.* Very cellular. Most cells were myeloblasts, myelocytes and normoblasts, thus shewing considerable immaturity of the myeloid series. No reticular proliferation. Although the immaturity of the white cells simulated leukaemia, the erythropoiesis, which was more or less normal in degree, pointed strongly against a leukaemic process.

Other organs shewed no notable changes

The grave sepsis had no doubt much to do with the increase in histiocytes and loosening of Kupffer cells in the liver. Well marked reticulosis was shewn only in the spleen, as compared with a widespread systemic reticulosis in the other cases. However, since such a reticulosis, as distinct from an endotheliosis or endothelial catarrh of the splenic venous sinuses and lymph gland sinuses, is not in my experience a feature of the septic spleen, I regard it as most probable that it indicates the nature of the disease process that was at work before the final acute infective disease supervened, rather than the effect of that infection. We should remember that splenomegaly frequently accompanies long standing nutritional anaemia. The histopathology of such a splenomegaly is, as far as I am aware, not known, and it is possible that it is due to such a reticulosis as this case shewed. If so, we might assume that it follows an increased activity in the destruction of ill formed erythrocytes.

#### Discussion:

It is evident that a common feature in these cases was a proliferation of cells belonging to the reticulo-endothelial system,

and especially of reticular ones in the spleen and lymph glands. In the first two cases the affection was widespread, indeed systemic, while in the last it affected only the spleen.

There is a slowly accumulating number of records, especially in the German literature, of cases shewing proliferative lesions of the reticulo-endothelial system. To place the present case in true perspective a somewhat comprehensive review of these is necessary; unfortunately time forbids this. Apart from now well recognised syndromes, such as Hodgkin's Disease, the storage reticulo-endothelioses (Gaucher, Niemann-Pick etc.), these cases appear to fall into the following groups: 1. Reticulo-endothelioses, in the presence of myeloid and lymphatic leucoses, 2. with a leukaemia of monocytic or histiocytic type. 3. with no leukaemic blood picture. Many authors have regarded Group 1 as evidence of the direct origin of myeloid and lymphatic cells from the reticulo-endothelial system, but, in passing, I might say that my histological studies of leukaemia and of reactions of the reticulo-endothelial system in inflammation in children, and of the present cases have led me to regard the reticulo-endothelial activity as reactive rather than causal. Group 2 then appears as a true leukaemia of cells directly derived from the reticulo-endothelial system, which shews a neoplastic type of proliferation. Dr. Hawksley and I have recently described such a case in an infant, and collected similar cases from the literature. In Group 3 two types of lesion may be found, a) a leucotic one, analogous to aleukaemic myelosis or lymphadenosis, and b) a reactive process on the part of the reticulo-endothelial system, analogous to leucocytosis. Further, two classes of cases have been recorded in Group 3: one class shews histologically a proliferation and loosening of endothelial cells of the sinuses of the lymph glands and venous sinuses of the spleen, and the other class shews a proliferation of reticular cells.

Goldschmid and Isaac of Frankfurt reported in 1922 a case in a middle aged man, shewing pallor and splenomegaly, in which the histological lesion in the spleen was a proliferation of endothelial cells, apparently of diffuse angiomatous type; this had been preceded by cases of Borissowa (1903) and Pentmann (1916).

In the class of systemic reticulosis, on the other hand, fall the cases of Letterer (1924), Schultz, Werbter & Puhl (1924), Akiba (1926) and Podvinec & Terplan (1931), all of which occurred in infants except the second, the age of which was two and three-quarter years. Paine (1931) and Goldzicher & Hornick (1931) have recorded cases in adults, the former being that of a malignant reticuloma of the spleen and the first of the latter's cases a systemic reticulosis in an adult.

The cases in young children shewed clinical, haematological and histological features very similar to the first two cases here presented. Anaemia and splenomegaly and haemorrhage were the chief clinical features and the duration was generally about six weeks to two months.

These authors lean to an interpretation that the reticulosis was a reaction to infection, since sepsis in one form or another was generally present: in Akiba's case groups of streptococci also were present in necrotic areas in the centre of foci of reticular cell proliferation. In this connection we may compare the lesions in typhoid fever, which are so similar in the proliferation of reticulo-endothelial elements and in the freeing of cells from the walls of lymph and splenic sinuses and in the liver capillaries. M. B. Schmidt, and especially Graff, have described in detail the histological and cytological features. Certain it is that, especially in children, neighbouring inflammation may provoke an intense reaction on the part of these endothelial elements, though I have been unable to find a comparable activity on the part of the reticular cells. For the reason that in the present 3 cases, like the others quoted, these cells take the predominating part, the condition might strictly be termed a reticulosis; however reticulo-endotheliosis is a more comprehensive title.

#### **Differential Diagnosis.**

From the histological description it is plain that these cases differ from Banti's disease, where a splenic cirrhosis is found. Though there is no clinical similarity, the splenic lesion histolog-

ically resembles familial haemolytic icterus in some, but not all, respects. In the systemic reaction of the reticulo-endothelial system there is a resemblance to Gauchers & Niemann-Pick diseases, but the characteristic cellular inclusions are absent; the case of Schultz, Werbter & Puhl simulated Christian's Disease by presenting affections of the bones. Reticulosis of the type here described is clinically most likely to be confused with Aleukaemic Leucosis, but histologically the absence of myelosis or lymphadenosis makes the distinction clear. The type associated with a monocytic leukaemia, already referred to, approaches more nearly to the leucosis, and reveals somewhat similar histological features.

In comparison with Hodgkin's Disease the characteristic enlarged glands of the latter are missing, and there are differences in the histological features.

Clinically, those anaemias, described as Erythronoclastic by Prof. Parsons, provide perhaps the closest similarity; the chronic form is that originally described by von Jaksch and further delineated by Hayem and Luzet. These cases of reticulosis, however, showed only few nucleated red cells in the peripheral blood. Inasmuch as there does not appear to be agreement on the histological features of von Jaksch's Anaemia, it is impossible adequately to compare them. Erythroblastosis or a return to embryonic erythropoiesis, myeloid metaplasia and a reticulum proliferation have been described in von Jaksch's Anaemia, and it is quite possible that the first depends on the period in post-natal life, at which haemolysis commences; if this occurs after all embryonic blood formation has ceased, it may well be that only reticulosis comprises the abnormal histological structure. In this connection it is interesting to note that the 3rd case, which shewed a reticulosis well marked solely in the spleen, presented other features more or less similar to a case of von Jaksch's Anaemia.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> We have recently observed another case in an infant, showing reticulo-endothelial activity + hyperplasia; there were also a blood picture of von Jaksch's type and embryonal erythropoiesis.

None of these revealed a leukaemic blood picture and histologically they differed from the case of leukaemic reticulo-endotheliosis, which I have described elsewhere. There is thus reason for regarding them as a reactive rather than a leucotic form of reticulo-endothelial activity.

This activity is probably a response to haemolysis and abnormal blood formation and consequently reticulo-endothelial activity is a frequent, if not constant, concomitant of haemolytic or erythronoclastic anaemia.

It is not possible at present to claim any pathognomonic clinical feature, but it is apparent that the possibility of reticulosis should be borne in mind in the presence of severe anaemia, splenomegaly, haemorrhages, and a blood picture unlike that of the already well recognised syndromes.

In conclusion I should like to thank Professor PARSONS, Dr. A. P. THOMSON and Dr. BRAID for permission to report these cases and to express my appreciation of the help which my technical assistant Mr. HALL has given in the preparation of a large number of sections required in this study.

G: 1.

## **Zur Frage der Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch.**

Von **BERTHOLD EPSTEIN**, Prag.

Es ist das Verdienst von **RUDOLF FISCHL** gelegentlich der Naturforscherversammlung in Leipzig (1922) zuerst darauf hingewiesen zu haben, dass die Verfütterung von abgedrückter Frauenmilch der direkten Ernährung an der Mutterbrust durchaus nicht gleichwertig ist. In weiterer Verfolgung dieser Beobachtung haben wir durch mehr als 10 Jahre dieser Frage am klinischen Material der deutschen Universitätskinderklinik in der Landesfindelanstalt besondere Beachtung geschenkt und bereits im Vorjahre unsere Beobachtungen mit **JELINEK** veröffentlicht. Wir haben diese dahin zusammengefasst, dass die Sicherheit, wie sie bei der Aufzucht des normalen Brustkindes in so hervorragender Weise vorhanden ist, bei der Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch durchaus nicht in dem gleichen Masse zu finden ist. Wir halten allerdings daran fest, dass die Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch doch noch die mit tierischer Milch bei weitem übertrifft, und es soll ihre hohe Bedeutung für die Aufzucht debiler, frühgeborener oder ernährungsgestörter Säuglinge durchaus nicht in Frage gestellt werden.

Wir konnten gelegentlich unserer Untersuchungen ferner die überraschende Beobachtung machen, dass von 57 mit abgedrückter Frauenmilch ernährten Säuglingen etwa die Hälfte ein bakterioskopisches Stuhlbild zeigte, wie wir es bei der natürlichen Ernährung fast niemals sehen, wie es aber bei künstlichen Nahrungsmischungen regelmässig angetroffen wird. Nur bei 29 Kindern blieb die Bifidusvegetation ganz eindeutig bestehen, während bei 28 eine Kolimischflora auftrat. Auch die Verabreichung von ab-

gekochter Frauenmilch konnte an dieser Tatsache nichts ändern. Wenn auch die Möglichkeit von Ernährungsstörungen durch infizierte abgespritzte Frauenmilch ausser Frage steht (BESSAU und CATEL) und chemische, wie bakteriologische Untersuchungen (MUENCHBERG und WARKANY) gezeigt haben, wir schwer es ist, abgedrückte Frauenmilch vor dem Verderben zu bewahren, so glauben wir doch aus bestimmten Gründen, wie wir schon in einer früheren Mitteilung angeführt haben, dass bei der Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch die weitaus grössere Bedeutung der unnatürlichen Art der Nahrungsaufnahme zukommt. Hier wird eben die natürliche Ernährung bis zu einem gewissen Grade in eine unnatürliche, künstliche verwandelt.

Wir haben nun seit unserer letzten Mitteilung dem in Frage stehenden Problem weiter unsere besondere Beachtung geschenkt und unser Material entsprechend vermehrt. Es wurden in dieser Zeit wiederum 30 Fälle klinisch-genauestens verfolgt, die mit abgedrückter Frauenmilch entsprechend lange ernährt worden waren. Wir konnten auch diesmal relativ oft die Veränderung der Bruststuhlflora eindeutig feststellen. (Tafel 1.) Von 30 Säuglingen von denen 14 frühgeboren waren, fanden wir bei 14 ein grampositives Stuhlbild, während 16 eine Kolimischflora aufwiesen. Diese verteilten sich gleichmässig auf die frühgeborenen wie ausgetragenen Säuglinge. Wir konnten ferner feststellen, dass das Gedeihen der Kinder bei Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch sehr häufig bei weitem hinter der Norm zurückblieb, so zwar, dass in 16 von 30 Fällen die Gewichtszunahme wesentlich zu wünschen übrig liess. Von diesen 16 nicht gedeihenden Säuglingen waren 7 frühgeboren und 9 ausgetragen. Wenn wir nun bei diesen Kindern den Verlauf der Gewichtskurve mit der Stuhlflora in Beziehung bringen, so ergibt sich die ganz merkwürdige Tatsache, dass von 16 Fällen mit mangelhafter Gewichtszunahme 14 gramnegative Bakterien im Stuhle aufwiesen. Andererseits war an unserem Material festzustellen, dass von jenen 14 Säuglingen, die bei indirekter Ernährung mit Frauenmilch befriedigend gediehen, 12 die normale Bifidusvegetation erkennen liessen.

Diese theoretischen Erkenntnisse haben wir in den letzten



Jahren bei der Aufzucht unserer Säuglinge mit abgedrückter Frauenmilch praktisch umgesetzt. Die bakterioskopische Stuhluntersuchung gehört heute bei uns zu den regelmässigen Untersuchungsmethoden des klinischen Betriebes, und wir sind auf diese Weise in den Stand gesetzt, den Übergang der physiologischen Bifidusvegetation des Frauenmilchkindes in die Koli-aërogenesgruppe rechtzeitig festzustellen. Wir halten diesen nicht für die Ursache des verringerten »Nutz- und Schutzwertes« der Frauenmilch, aber für einen wichtigen Indikator, der uns darauf

	Zahl	Stuhlflora gram- positiv	Stuhlflora gram- negativ	Gedei- hend	Nichtge- deihend	Früh- geburten	Aus- ge- tragen
Frühgeborene .	14	6	8	7	7	—	—
Ausgetragene .	16	8	8	7	9	—	—
Summe	30	14	16	14	16	14	16
Stuhlflora grampositiv . . .	14	—	—	12	2	6	8
Stuhlflora gramnegativ . .	16	—	—	2	14	8	8

hinweist, dass die Frauenmilch in diesem Falle aufgehört hat dem Säugling in demselben Masse die gleichen Vorteile zu bieten, wie dies sonst der Fall ist. Wir können also den bakterioskopischen Stuhlbefund prognostisch auswerten. Ist dieser andauernd grampositiv, so sehen wir darin eine gewisse Gewähr für das Gedeihen des Kindes, ebenso wie wir im entgegengesetzten Fall es für angezeigt halten entsprechende Vorsicht walten zu lassen. Während wir früher erst durch mangelhaftes Gedeihen und Gewichtsabnahme oder den Eintritt der akuten Ernährungsstörung alarmiert wurden, haben wir jetzt die Möglichkeit die Gefahr schon vorher rechtzeitig zu erkennen, da der Umschwung der Stuhlflora der Störung meist längere Zeit vorangeht. In unserem Material erwies sich die dritte Woche nach Beginn der Verfütterung von abspritzter Frauenmilch als besonders gefährlich, weil gerade um diese Zeit häufig Wechsel der Stuhlflora und nicht selten bald darauf Ernährungsstörungen beobachtet werden. Bei besonders gefährdeten jungen oder schwachen Kindern haben wir in der-

artigen Fällen schon nach dem gramnegativen Ausfall der bakterioskopischen Stuhluntersuchung, selbstverständlich nach Ausschaltung jeder Möglichkeit einer Luesübertragung, das Kind an die Amme direkt angelegt. Es ist uns auf diese Weise gelungen derartige Kinder relativ bald, schon in wenigen, Tagen zum Gedeihen zu bringen. Hand in Hand damit ging der Umschwung der Stuhlflora in die Bifidusvegetation, der meist kurze Zeit nachher eindeutig nachzuweisen war.

Besondere Bedeutung haben diese Tatsachen für die Aufzucht der frühgeborenen und debilen Kinder. Hier scheint mir die Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch eine Reihe von Eigenarten zu erklären, die man bisher mit dem Frühgeburtencharakter dieser Kinder, mit der mangelhaften Reife der Verdauungsapparate und seiner Anhänge in Zusammenhang gebracht hat. In der reichen pädiatrischen Literatur, die sich mit der Frage der Frühgeburten beschäftigt, finden wir die verschiedensten, oft widersprechendsten Vorschläge, welche diese Eigenarten zu berücksichtigen und auszugleichen suchen. Niemals wird aber der indirekten Ernährung mit Frauenmilch eine besondere Bedeutung beigemessen, obwohl dieser Umstand gerade bei einem so empfindlichen Organismus von grossem Einfluss sein müsste. Bekannt ist, dass frühgeborene Kinder die grösste Gefahr überwunden haben, sobald sie imstande sind, direkt an der Brust zu trinken. Man könnte allerdings annehmen, dass das Saugen an der Brust bereits eine solche Steigerung der allgemeinen Vitalität voraussetzt, dass so die obenangeführte Erfahrungstatsache erklärt wird. Es kommt aber auch vor, dass frühgeborene Kinder, die schon imstande wären, selbstständig Brust zu nehmen, nicht angelegt werden, sei es aus technischen Gründen, sei es, dass man diesem Umstand keine besondere Beachtung schenkt. Solche Säuglinge gedeihen bei Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch häufig gar nicht oder nur sehr mässig; nach dem Anlegen an die Brust sind sie aber ohne Schwierigkeit in die Höhe zu bringen. Diejenigen frühgeborenen Kinder, die bei Ernährung mit abgedrückter Frauenmilch eine grampositive Flora im bakterioskopischen Stuhlbild aufweisen, scheinen mir nicht gefährdet zu sein. Wir haben in unserem Material selbst ganz

schwache frühgeborene Kinder mit einem Gewicht von 1500 g, die bei positiver Flora gut gedeihen sind, ebenso wie wir über Fälle verfügen, die bei relativ hohem Körpergewicht und negativer Flora nicht zum Gedeihen zu bringen waren. Von 7 frühgeborenen Kindern, die wir als gut gedeihen in unserem Material ausgewiesen haben, zeigten 6 eine ausgesprochen Bruststuhlflora. Hingegen fand sich bei sämtlichen sieben nicht gedeihenden frühgeborenen Kindern, die wir beobachtet haben, ein gramnegatives Stuhlbild.

Schliesslich haben wir den Versuch gemacht, die gramnegative Kolimischflora im Stuhl bei mit abgedrückter Frauenmilch ernährten Säuglingen zur Umwandlung in die grampositive Stuhlflora zu bringen. Dass uns dies regelmässig in kurzer Zeit und in vollkommener Weise durch Übergang zur direkten Ernährung an der Brust gelungen ist, haben wir bereits erwähnt. Systematische Anwendung der verschiedensten Eiweiss- und Eiweisskalkpräparate, von Fettmischungen und Kohlehydraten haben uns schliesslich gezeigt, dass es in einer relativ grossen Anzahl von Fällen möglich ist, einen derartigen Umschwung der Flora durch Zufütterung von Zwiebackmehl zu erreichen. Zwieback ist bekanntlich dadurch charakterisiert, dass sein Abbau durch die Länge des ganzen Darmtraktes sich vollzieht. (CZERNY-KELLER), was also eine Beeinflussung der Stuhlflora von vorneherein erklärlich erscheinen lässt, da grössere Anteile in die Bakterienzone des Dickdarmes hineingelangen und dort zersetzt werden. Die Beeinflussung der Stuhlflora durch Zufütterung von Zwieback erklärt eine Beobachtung, die wir schon früher wiederholt bei Säuglingen gemacht haben, die mit abgedrückter Frauenmilch ernährt worden waren, ohne befriedigend an Gewicht zuzunehmen. Wenn solchen Kindern Zwieback in die Frauenmilch eingekocht wurde, stieg die Gewichtskurve häufig sogleich an und blieb auch weiterhin im Ansteigen. Ganz ähnliche Erfolge konnten wir auch bei ganz jungen Säuglingen durch Verdünnung der Frauenmilch mit 7 % Reisschleim im Verhältnis von 1:2 oder 1:3 erreichen. In 12 von unseren Fällen konnten wir auf diese Weise in den letzten Jahren durch Zwiebackzufütterung oder Reisschleimverdünnung Umschwung der Stuhlflora und Anstieg der Gewichtskurve fast

gleichzeitig erreichen. Um die Frauenmilch durch den Kochprozess nicht wesentlich zu verändern, wird 5 % Zwiebackmehl nur in einen kleinen Teil derselben eingekocht und dann der übrige Teil der Frauenmilch ungekocht hinzugegeben. In einem Fall konnten wir denselben Erfolg auch durch Zufütterung von Calciummilch erreichen, in anderen Fällen blieb diese ohne Einfluss. Der Umstand, dass in den günstig beeinflussten Fällen die Besserung des Allgemeinzustandes und der Gewichtsanstieg gleichzeitig mit der Änderung der Stuhlflora in Erscheinung trat, weist doch darauf hin, dass es sich hier nicht um ein zufälliges, sondern um ein gesetzmässiges Geschehen handelt. Deshalb suchen wir in der letzten Zeit bei allen mit abgedrückter Frauenmilch ernährten Säuglingen, sozusagen prophylaktisch, auf der Klinik das Auftreten der Kolimischflora in der angegebenen Weise von vorneherein hintanzuhalten und glauben, dass uns dies in einer Reihe von Fällen gelungen ist, obzwar hier ein strikter Beweis kaum zu führen ist. Die Wirkung aller dieser Massnahmen ist gegenwärtig wohl kaum befriedigend zu erklären, umso weniger, als das verschiedene Verhalten der Stuhlbakterien beim künstlich und natürlich genährten Kinde heute noch durchaus nicht klargestellt ist. Ob die Zufuhr des schwer vergärbaren Kohlehydrates die optimale Wasserstoffjonenkonzentration für den *Bazillus bifidus* herbeiführt, werden vielleicht Untersuchungen erweisen, die gegenwärtig im Gange sind. Allerdings kommen recht erhebliche Schwankungen in dieser Richtung vor, auch wenn ganz gleichförmig mit Frauenmilch ernährt wird, worauf FREUDENBERG und HELLER bereits hingewiesen haben.

G: 2.

### **Progressi di tecnica nell'allattamento artificiale.**

Dal Prof. **L. SPOLVERINI**, Direttore della Clinica Pediatrica di Roma.

I problemi di fisiopatologia alimentare più difficili sono ancora oggi quelli riguardanti l'allattamento artificiale.

Le manchevolezze ed i pericoli-insiti a tale sistema di allattamento si rendono manifesti in maniera più evidente (non ostante l'esecuzione delle più adatte norme igieniche) nelle crèches, negli asili per lattanti, nei brefotrofi ed in genere là ove esista una collettività di bambini.

I pediatri sono concordi nel constatare che in linea generale nei bambini ad allattamento artificiale l'accrescimento si compie in maniera irregolare con bruschi sbalzi nella curva ponderale anche per cause minime. Esso poi è assai limitato nei primi mesi di vita a causa specialmente dell'eccessiva diluizione del latte di regola adoperato, onde evitare fenomeni dispeptici.

Del resto questi bambini, anche se presentano un accrescimento ed uno sviluppo regolare, debbono venire considerati quali soggetti trofolabili, a cui è congiunto da un lato una particolare idrolabilità, e dall'altra una marcata diminuzione di resistenza alle malattie infettive; d'onde una facile morbilità e conseguente maggiore mortalità a confronto di quelli ad allattamento naturale. Conseguenza questa dovuta all'alimento innaturale, e quindi squilibrato e disarmonico quale è appunto pel bambino il latte di vacca, a causa specialmente dell'eccessiva quantità di sostanze proteiche e di sali.

Una così notevole abbondanza di caseina accresce l'alcalinità del succo intestinale, favorisce i processi putrefattivi e lo sviluppo dei germi proteolitici, onde da un lato la diminuzione della velocità di transito dell'alimento (causa questa della stipsi) e dall'altro l'aumento di produzione di ammoniaca e per conseguenza facilitata la trasformazione degli acidi grassi in saponi alcalini dapprima solubili, e poi rapidamente alcalino terrosi, e quindi insolubili, a causa dell'abbondanza di sali di calcio e magnesio, e pertanto sottratti all'assorbimento ed eliminati colle feci.

Espressione ultima di questo stato di cose è appunto la speciale composizione delle feci tipicamente alcaline, i cui caratteri sono perfettamente all'opposto di quelli che si osservano nei bambini nutriti con latte muliebre, fino ad arrivare alle caratteristiche feci saponacee della dispepsia albuminosa, causa precipua di carenza di sostanze grasse da parte dell'organismo infantile.

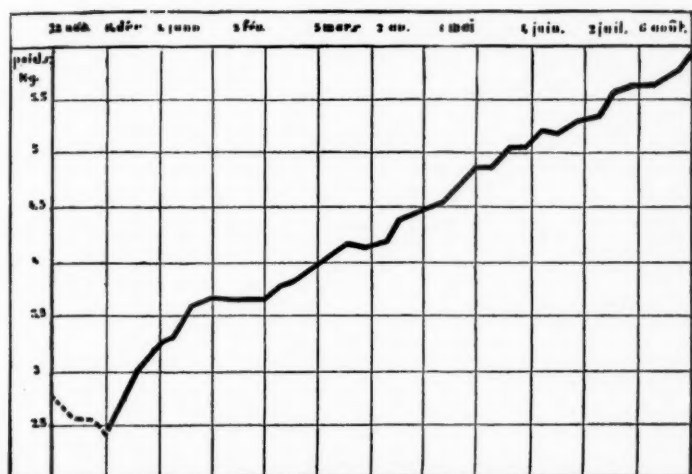
La tecnica pediatrica non ha fatto notevoli progressi per eli-

minare si gravi inconvenienti, all'infuori delle proposte di aggiunta di idrati di carbonio al latte vaccino in specie sotto forma di sostanze amidacee (pappe burro ed oleo farinose). Indubbiamente i lattanti nutriti con queste mescolanze tollerano meglio l'allattamento artificiale; ma questo procedimento dietetico non può logicamente venire generalizzato a tutti i casi ed ad ogni età, nè esso ci soccorre nel primo trimestre di vita, cioè proprio nell'epoca più delicata dell'allattamento artificiale.

Queste ed altre considerazione ha spinto da oltre un quinquennio la mia scuola ad eseguire un complesso di ricerche per vedere se era possibile eliminare taluni degli inconvenienti lamentati dei quali alcuni solo potenziali, ma molti altri costantemente presenti ed abitualmente operanti a danno dell'organismo infantile.

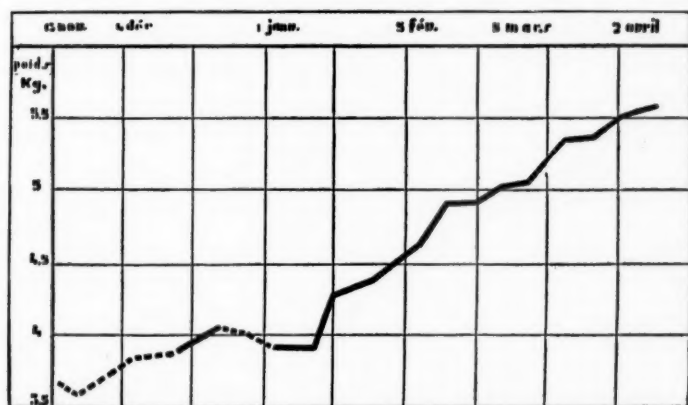
E pertanto dopo avere studiato la composizione del latte (donna e vacca) dal punto di vista colloidale e tenute presenti sia le leggi che regolano la statica e la dinamica colloidale sia il differente stato di struttura e di sospensione delle micelle di caseina nel latte vaccino ed in quello di donna, abbiamo studiato gli effetti dell'aggiunta al latte vaccino di un colloide così detto protettore o stabilizzante sulle micelle di caseina e quindi l'influenza da esso esercitata sulla digestione ed utilizzazione del latte così trattato. Le ricerche hanno dimostrato essere la gomma arabica il colloide protettore più adatto per la sua innocuità e per la sua praticità. Constatato pertanto in vitro il differente modo di precipitazione e di coagulazione del latte vaccino addizionato alla soluzione di gomma arabica (6 %), tenuto conto delle indagini collaterali sia ultramicroscopiche e sia sulle variazioni del pH, viscosità e tensione superficiale, abbiamo sperimentato il metodo nella crèche della Clinica tanto sui bambini sani neonati e di età varia, quanto sugli atrofici. Ed affinchè queste prove cliniche fossero più dimostrative e potessero fornirci elementi per un'esatta interpretazione dei fatti osservati sono state contemporanea-mente eseguite dai miei assistenti (BENTIVOGLIO, GIUFFRÈ, GORINI, CHANTEL, FUMI) numerose ricerche di laboratorio.

Ci limitiamo in questa breve nota a riassumere schematicamente le conclusioni a cui siamo pervenuti. Esse possono venire



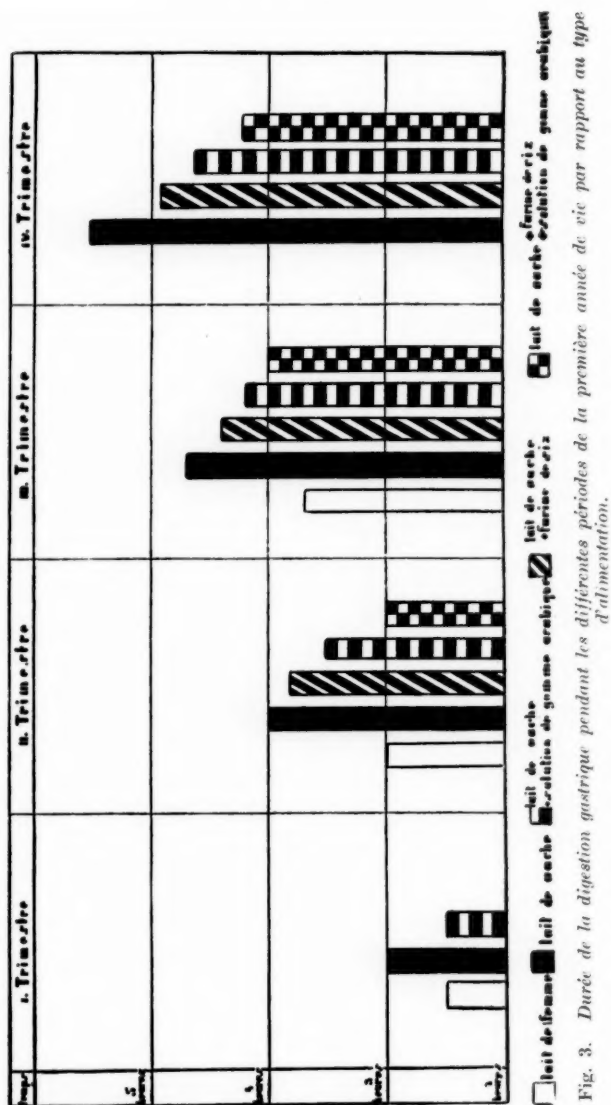
--- lait et farine — lait, farine et solution de gomme arabique

Fig. 1. *Sujet hypotrophique*  
A. C. 2 mois et demi — 2 K. 800.



--- lait et farine — lait, farine et solution de gomme arabique

Fig. 2. *Sujet atrophique.*  
P. L. 8 mois et demi — 3 K. 830.





sitetizzate nell'affermazione che coll'aggiunta razionale della percentuale di soluzione di gomma arabica nel latte vaccino si ottengono risultati clinici lusinghieri nella pratica dell'allattamento artificiale.

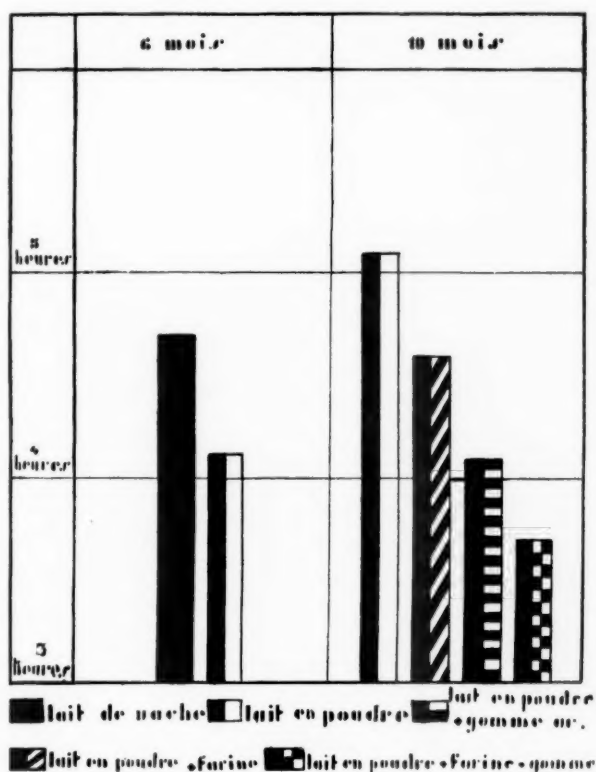


Fig. 4. Durée de la digestion gastrique du lait en poudre par rapport aux différentes méthodes d'administration.

E risultato difatti:

- 1) una maggiore stabilità e regolarità delle funzioni digestive anche in periodo estivo,

- 2) un andamento della curva ponderale assai migliorata — addirittura insperata negli atrofici — più regolare e costante tanto sullo stesso soggetto a confronto dei periodi della sospensione della gomma quanto a paragone dei bambini controllo, alimentati colle regole ordinarie dell'alimentazione artificiale,

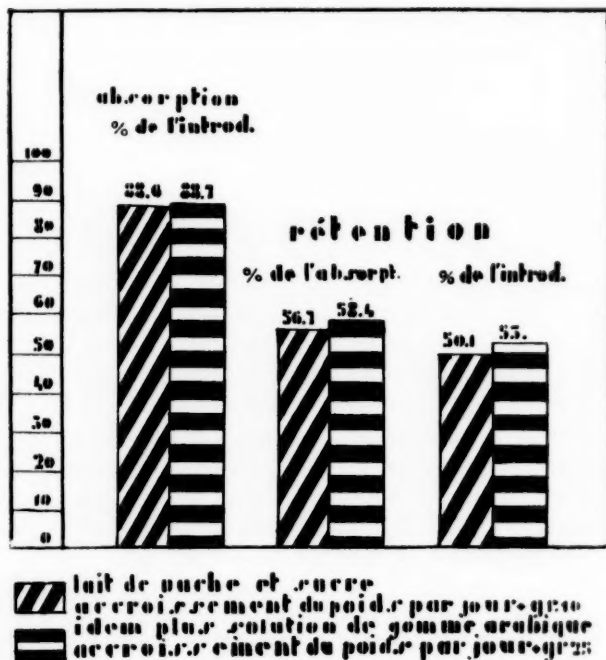


Fig. 5. Échange des substances azotées.

R. E. 3 mois — 7 K. 100.

(Fonctions digestives normales.)

- 3) una notevole diminuzione dei fenomeni putrefattivi e stipitici abituali nell'allattamento artificiale, ed una trasformazione della reazione fecale da alcalina in acida,
- 4) una produzione di feci meno asciutte, meno solide e colorate in giallo oro,

- 5) una durata della digestione gastrica controllata radiologicamente, sensibilmente abbreviata e tale da ravvicinarsi a quella con latte di donna,
- 6) un aumento percentuale di acidi grassi nelle feci a spese del grasso neutro, ed una contemporanea diminuzione percen-

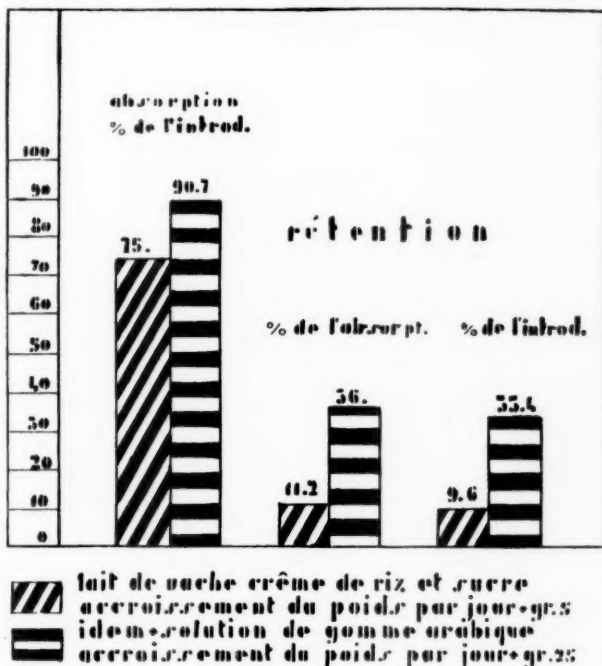


Fig. 6. Échange des substances azotées.

M. B. 9 mois — 5 K. 100.

(Dyspepsie par le lait de vache chez un sujet hypotrophique.)

tuale di saponi alcalini terrosi in relazione ai diminuiti fenomeni putrefattivi,

- 7) un aumento di ritenzione di azoto che appare evidentissima là dove era originariamente deficiente (soggetti atrofici),
- 8) una notevole diminuzione percentuale di sostanze minerali nelle feci,

- 9) un andamento del processo di ossificazione (controllato radiologicamente) normale nella grandissima maggioranza dei casi,
- 10) uno sviluppo contemporaneo dell'organismo infantile più regolare ed adeguato alle sue migliorate funzioni digestive,

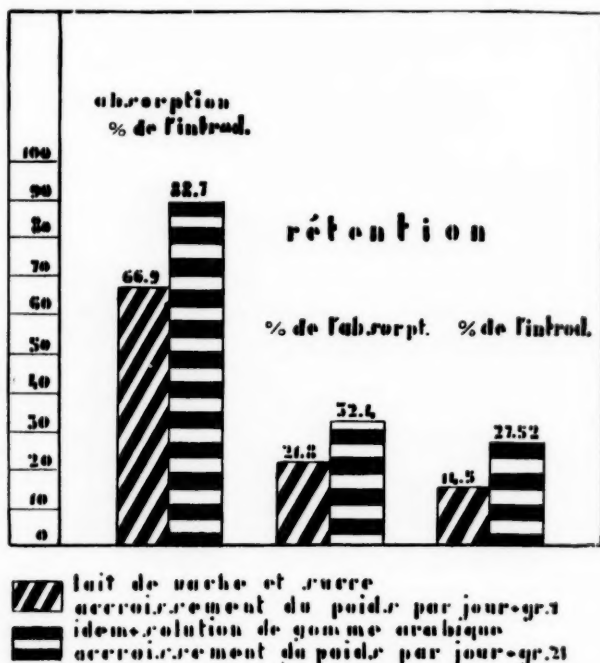


Fig. 7. Échange des substances azotées.

P. S. 7 mois — 6 K. 200.

(Dyspepsie par le lait de vache.)

- 11) possibilità di somministrare, anche nelle prime settimane di vita, con perfetta tolleranza e vantaggio, diluizioni di latte vaccino assai minori delle consuete (fino cioè a  $\frac{2}{3}$  di latte), evitando così i danni dell'eccessiva diluizione.

Onde facilitare nella pratica ordinaria la diffusione di questo metodo dimostratosi così utile, tenuto presente il grande uso che ora si fa del latte in polvere, abbiamo pensato che le produzioni

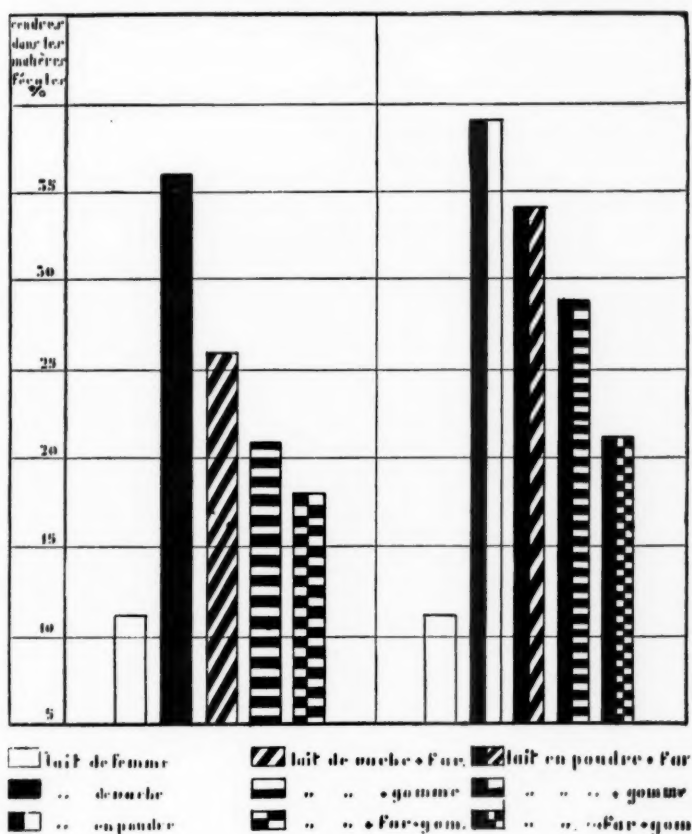


Fig. 8. Pourcentage de cendres dans les matières fécales du nourrisson, par rapport au type d'alimentation.

e l'uso di esso razionalmente trattato in precedenza con la gomma arabica avrebbe potuto raggiungere lo scopo (eliminando ogni

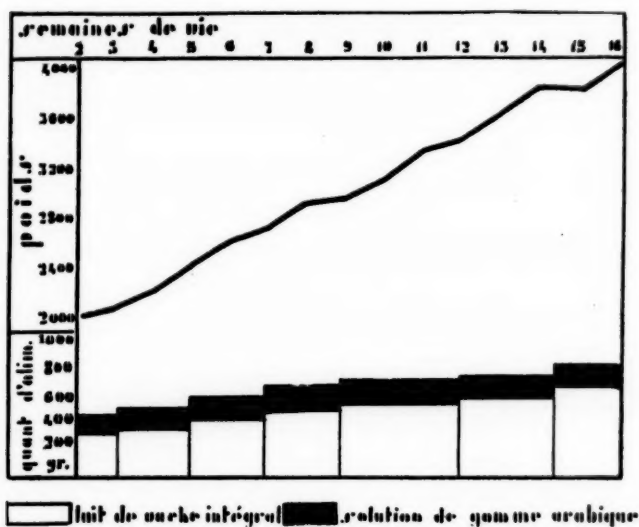


Fig. 9. *Prématuré.*  
Z. M. 16 jours — 2 K. 100.

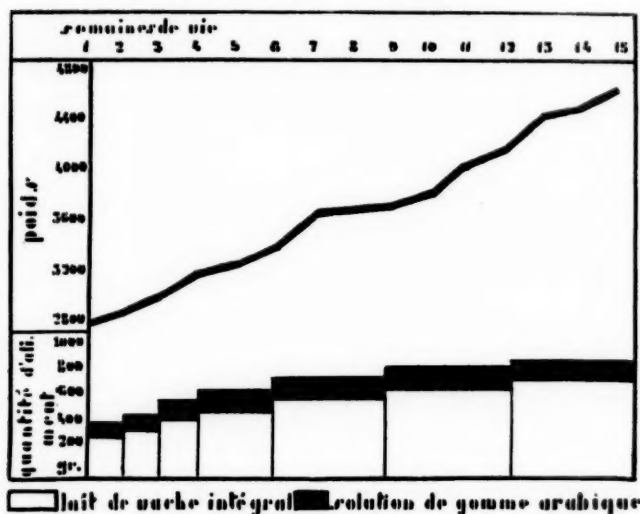


Fig. 10. *Nouveau-né.*  
B. V. 10 jours — 2 K. 850.

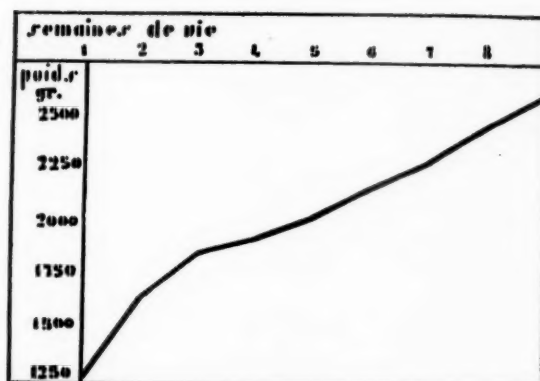


Fig. 11. Allaitement avec le lait en poudre ALPE traité par la gomme arabique.  
M. R. 8 jours — 1 K. 460 (prématuré.)

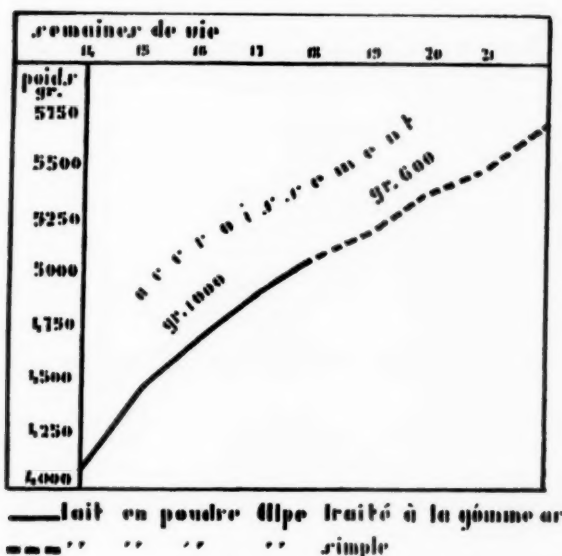


Fig. 12. Sujet hypotrophique (lait en poudre ALPE).  
T. R. 3 mois et demi — 4 K. 050.

difficoltà pratica di preparazione estemporanea) di fare usufruire a molti bambini i notevoli vantaggi clinici avanti descritti.

Dopo numerose prove nelle quali ci sono stati di valido aiuto

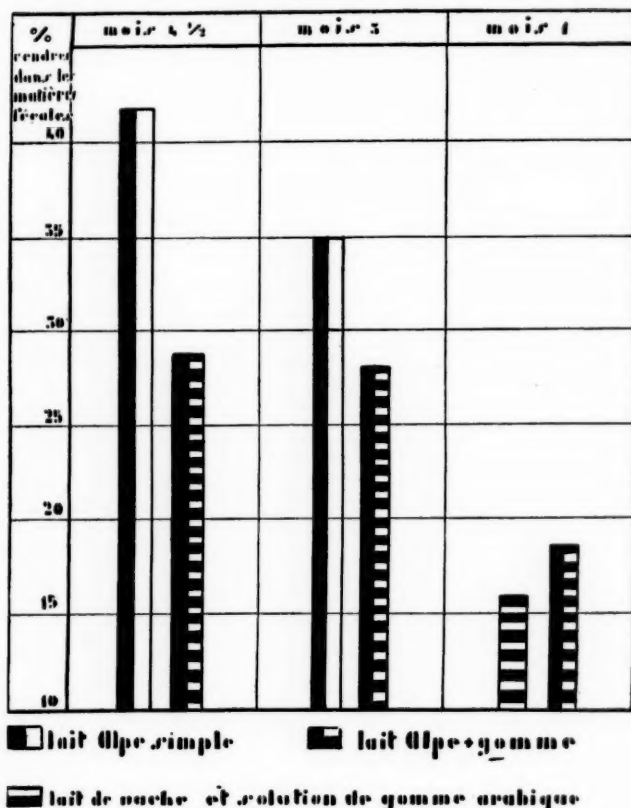


Fig. 13. Pourcentage de cendres dans les matières fécales du nourrisson, par rapport au type d'alimentation (lait en poudre ALPE).

i Laboratori Scientifici per l'alimentazione di Milano, siamo riusciti ad avere un latte in polvere che nelle ripetute esperienze cliniche e di laboratorio, durante questo ultimo biennio si è dimostrato assai adatto per l'alimentazione artificiale del lattante,



con risultati immediati e duraturi undubbiamente superiori a quelli che possono ottenersi con gli altri prodotti similari.

In base pertanto ai concordi risultati clinici, suffragati dalle varie ricerche di laboratorio, riteniamo di essere autorizzati a concludere che l'uso appropriato di queste sostanze nell'allattamento artificiale può rendere in pratica dei segnalati servizi.

Tali risultati assumono un valore anche maggiore non solo perchè convalidati da un quinquennio di esperienze, ma perchè conseguiti in una crèche (cioè là ove è una collettività di bambini) e quindi nelle condizioni le più difficili.

G: 3.

### **Recherches sur le passage dans le lait de quelques substances diffusibles (Urée, NaCl, Bleu de méthylène).**

Par E. LESNÉ, G. DREYFUS-SÉE et LARDÉ, Paris.

Le lait, produit essentiellement spécifique, destiné à maintenir les caractères de l'espèce, persévère dans sa composition fixée entre certaines limites, et reste adapté à la conservation et au développement du jeune. Cette notion que nous avons tenté de mettre en évidence lors de notre rapport au Deuxième congrès international de Pathologie Comparée de Paris octobre 1931, est prouvée par les recherches poursuivies sur l'excrétion mammaire des diverses substances introduites de façon variable dans l'organisme maternel. Jusqu'à la limite de l'intoxication, la glande mammaire conserve sa fonction sécrétoire et se refuse à servir d'émonctoire en excréant les substances nocives pour l'enfant.

Vis à vis des substances normalement représentées dans le lait, la sécrétion lactée demeure relativement indépendante de la composition sanguine; les substances anormales passent en quantité très minime et non toxique ou sont totalement arrêtées.

Nos recherches ont porté sur 2 substances normales offrant de fréquentes variations dans les tissus maternels, l'urée et le

chlorure de sodium, et sur une substance anormale, non toxique et extrêmement diffusible, le bleu de méthylène.

1. *Substances normalement contenues dans le lait: Urée et NaCl.*

*Urée.*

Les nourrices soumises au régime normal comportant de la viande aux deux repas, ont reçu en outre une dose fixe supplémentaire d'urée quotidiennement:

Recherchée chez 4 nourrices, la teneur physiologique d'urée dans le lait a paru remarquablement fixe; chez la même nourrice, les variations physiologiques n'excèdent pas 15 centigrammes par litre, la teneur moyenne restant autour de 0.45 à 0.50 gr par litre.

L'ingestion supplémentaire quotidienne de 5 gr d'urée n'a produit aucune modification de ces chiffres; dans aucun cas, même après administration prolongée durant 9 jours, nous n'avons obtenu d'augmentation sensible du taux uréique du lait.

*NaCl.*

FILHOL et JOLY ont admis un chiffre moyen physiologique de 1.35 gr de NaCl par litre de lait de femme.

Chez nos nourrices, il s'est montré faiblement oscillant: 1.50 à 1.80 chez deux d'entre elles, 0.45 à 0.60 par litre chez les deux autres.

Artificiellement, les recherches chez la vache (PORCHER, JENSEN, PAGES), ont prouvé que la teneur en NaCl du lait restait invariable même après ingestion massive de sel. (Vaches paissant dans les marais salants, adjonction de 100 gr de sel à la ration alimentaire, etc.)

Cependant, nous avons observé des accidents œdemateux chez un nourrisson dont la mère avait un lait particulièrement riche en sel, et ces troubles ont régressé après que le régime déchloruré eut été institué chez cette nourrice. Il s'agit là vraisemblablement de phénomènes exceptionnels d'hypersensibilité de certains enfants à des variations minimes et peut être complexes du lait maternel, car nos essais d'enrichissement en NaCl du lait de femme par ingestion supplémentaire de sel sont demeurés

infructueux. Ainsi chez une nourrice, après 10 jours d'absorption supplémentaire de 10 gr de sel en sus d'un régime normalement chloruré, on ne note aucune augmentation du taux des chlorures du lait: (variation de 1.60 à 1.65 gr par litre avant le début de l'épreuve, 1.40 à 1.75 pendant les 10 jours de chloruration).

## II. *Substance anormale: Bleu de méthylène.*

Le bleu de méthylène est remarquablement diffusible dans l'organisme; peu après son ingestion la coloration des urines témoigne de son passage dans les humeurs.

Nous avons fait absorber à plusieurs reprises à des nourrices 0.15 gr de bleu de méthylène. Le passage du bleu a été vérifié dans les urines, qu'il a colorées intensément.

Dans le lait on n'a noté aucune teinte bleutée témoignant de l'excrétion en nature du bleu de méthylène. Pendant la journée de l'ingestion et les 4 jours suivants, le chromogène a été recherché dans le lait par la méthode usuelle (acidification par l'acide acétique, ébullition, centrifugation et examen du liquide surnageant); aucune trace de chromogène n'a pu être mise en évidence.

*Nos recherches confirment donc encore pour des substances diffusibles normales ou anormales, le rôle de barrière joué par la glande mammaire, maintenant la fixité de composition du lait, fût-ce au détriment de la défense individuelle maternelle.*

## Résumé.

E. LESNÉ, G. DREYFUS-SÉE et LARDÉ n'ont pu mettre en évidence le passage dans le lait de femme de substances normales telles que l'urée et le chlorure de sodium ingérées en excès ni de substances anormales telles que le bleu de méthylène. Ils insistent à ce propos sur le rôle sécrétoire prédominant de la glande mammaire qui maintient la fixité de composition du lait, produit spécifique adapté à la conservation et à la croissance de l'enfant.

G: 4.

### Zur Behandlung der alimentären Toxikose.

Von Dr. OTTO SAXL, Prag.

Wir haben im Laufe der letzten Jahre vielfach eigene Gesichtspunkte bei der Behandlung der alimentären Toxikose verfolgt, die im Ganzen recht befriedigende Erfolge zeitigten und an einer anderen Stelle mitgeteilt werden sollen. Trotzdem ergibt sich die Notwendigkeit, für bestimmte Formen der Erkrankung, welche bei dieser Behandlung refraktär bleiben, neue, von anderer Seite angegebene Wege zu gehen. Deswegen wurde die Anregung von SCHIFF und seinen Mitarbeitern, dem an Toxikose erkrankten Kinde gleich von Anfang an reichlich Kohlenhydrate zuzuführen, aufgenommen. SCHIFF schlägt hierbei eine Mischung von Molke und 10 % igem Schleim mit 6—8 % Kohlenhydraten in Form von Maizena oder Nährzucker vor und reichert diese Nahrung bereits am dritten Tage mit Zwiebackmehl an. Diese frühzeitige Kohlenhydratzufuhr, die eine Neuerung in der Behandlung der Toxikose darstellt, stützt sich auf die Tatsache, dass bei der experimentellen Exsikkose im Tierversuch eine erhebliche Abnahme des Leberglykogens zu finden ist, was von ROSENBAUM auch für den unter akutem Wasserverlust zugrundegegangenen Säugling bestätigt wurde. Die Methode beabsichtigt, durch die *frühzeitige* Kohlenhydratzufuhr und durch die Ausschaltung von Eiweiss bei entsprechendem Wasserangebot die Glykogenverarmung der Leber, den endogenen Eiweissabbau und die Hungerketose zu verhüten.

Die günstigen Mitteilungen von SCHIFF wurden bisher verhältnismässig wenig nachgeprüft. Wir finden zustimmende Arbeiten nur von CASPARI, BROWN und TISDALL, VOLLMER und BURGHARD, während YLPPÖ bei seinen auf diese Weise behandelten drei Fällen den tödlichen Ausgang nicht verhindern konnte. Wir haben nun im letzten Jahre wahllos zwölf Toxikosen, die der Klinik überwiesen worden waren, in strenger Befolgung dieser therapeutischen Prinzipien behandelt und den Versuch gemacht, uns an Hand dieser Beobachtungen ein Urteil über die Methode zu bilden.

Name, Nr.	Alter bei Anstalts- aufnahme	Dauer der Krankung bis zur Aufnahme	Zustand bei der Auf- nahme	Sofortige Zunahme	Sekundäre Abnahme bei Nahrungs- zufuhr	Dauer des Anstalts- aufenthaltes	Komplika- tion	Heilerfolg
I. B. H. 13.488	. 6 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> M.	7 Tage	schwer	—	—	2 Tage	Pyurie	✱
II. V. B. 13.748	. 5 Monate	7 Tage	schwer	—	—	7 Tage	—	sterbend
III. K. A. 14.250	. 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> M.	3 Tage	schwer	++	++	2 Wochen	Pneumonie	✱
IV. Z. V. 13.828	. 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> M.	7 Tage	schwer	++	++	4 Monate	Pyurie	gut
V. V. J. 13.673	. 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> M.	4 Tage	schwer	++	++	5 Monate	—	gut
VI. E. V. 13.723	. 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> M.	7 Tage	schwer	—	—	3 Wochen	—	gut
VII. W. G. 13.062	. 5 Monate	3 Tage	mittel- schwer	+	gering	3 Wochen	Pyurie	gut
VIII. F. M. 14.211	. 6 Monate	4 Tage	leicht	+	gering	3 Wochen	—	gut
IX. J. M. 13810	. 9 Monate	2 Tage	mittel- schwer	+	gering	5 Wochen	Pyurie	gut
X. N. B. 13.624	. 7 Monate	7 Tage	schwer	+	gering	4 Wochen	—	gut
XI. B. R. 13.543	. 6 Monate	7 Tage	mittel- schwer	+	gering	4 Wochen	—	gut
XII. H. J. 13.692	. 5 Monate	3 Tage	mittel- schwer	+	++	3 Wochen	—	gut

Wie aus obenstehender Tabelle ersichtlich ist, konnten auf diese Weise 9 Kinder geheilt werden, ein Prozentsatz, der in Anbetracht der Schwere der Fälle als durchaus günstig zu bezeichnen ist. Von den übrigen 3 Fällen starb der eine bereits am zweiten Tag in hohem Fieber, ohne die Somnolenz und die übrigen Symptome der Toxikose verloren zu haben. Ein zweiter Fall wurde am 8ten Tage nach der Aufnahme über Wunsch der Eltern moribund entlassen. Der dritte Säugling schien zu Beginn auf die therapeutischen Massnahmen ungemein gut anzusprechen und nahm im Laufe der nächsten 8 Tage bei anfänglicher Molke-Schleim-Zuckermischung, die später mit Zwiebackmehl angereichert wurde, recht befriedigend zu, wobei sich der Allgemeinzustand des Kindes auffallend besserte und die toxischen Symptome rasch schwanden. Der Versuch, am 8. Tage der Behandlung auf Buttermilch überzugehen, führte neuerdings zu zwölf durchfälligen Stühlen mit starker Gewichtsabnahme, die in der Folge auch bei Rückgang auf die ursprüngliche Diät nicht aufzuhalten war. Die Gewichtskurve sank ständig, und das Kind nahm im Verlauf von 8 Tagen 600 gr an Gewicht ab. Es erlag schliesslich einer sekundären Pneumonie. Diese zuletzt gemachte Beobachtung scheint von besonderer Bedeutung zu sein, weil sie sich, wenn auch nicht so ausgesprochen und von tödlichem Ausgang gefolgt, so doch relativ häufig in den von uns beobachteten Fällen findet. Es zeigte sich nämlich, dass der Übergang von der Molken-Schleim-Zuckernahrung zur Buttermilch oder zu einer anderen Nährmischung in 10 Fällen zu einer Gewichtsabnahme mit oder ohne Vermehrung der Stühle und manchmal auch zu deutlicher Verschlimmerung des Allgemeinzustandes führte. Diese Gewichtsabnahme hielt sich in 7 Fällen in mässigen Grenzen und war leicht zu überwinden, während sie in 3 Fällen das Kind neuerdings in Lebensgefahr brachte und ein Krankheitsbild bot, das an Schwere der ursprünglichen Erkrankung kaum nachstand. Einer von diesen Fällen, den wir bereits oben beschrieben haben, endete mit dem Tode. Ein zweites 2 1/2 Monate altes Kind nahm anfänglich stark an Gewicht zu, reagierte jedoch auf die Zufuhr von Zwieback mit stark vermehrten sauren Stühlen. Das Umsetzen auf Buttermilch bzw. Pudding hatte einen erheblichen

Gewichtssturz zur Folge; das Kind wurde neuerdings toxisch und erst die Verabreichung von Mandelmilch-Molke und Frauenmilch bei täglicher subkutaner Leerseruminjektion führte eine Besserung des Zustandes herbei. Das dritte Kind wurde im Alter von  $3\frac{1}{2}$  Monaten mit einer typischen Toxikose auf die Klinik aufgenommen. Es gedieh anfänglich bei der Molke-Schleimmischung sehr gut. Das Umsetzen auf Buttermilch hatte aber auch hier einen Gewichtssturz zur Folge. Wir setzten das Kind deshalb auf milchlose Kost, behielten aber zwei Flaschen Schleim-Molke bei, um einen entsprechenden Wasseransatz zu bewerkstelligen. Trotzdem hatte dieses Kind noch einen zweiten stärkeren Gewichtssturz, der mit unspezifischer Serumtherapie, Mandelmilch-Molke und Frauenmilch bewältigt wurde.

VOLLMER und BURGHARD haben derartige Zwischenfälle in ihrem Material gleichfalls beobachtet und Pituglandol in Mengen von 0,1 bis 0,2 ccm zweistündlich subkutan injiziert, um das Wasserbindungsvermögen wieder herzustellen und weitere Wasserverluste auszugleichen. Uns hat sich bei der Bekämpfung derartiger sekundärer Gewichtsstürze, die wir gleichfalls für eine Ausschwemmung der locker gebundenen Flüssigkeitsmengen ansehen möchten, die unspezifische Serumtherapie recht gut bewährt, die wir nach dem Vorschlag von B. EPSTEIN auch sonst bei der Behandlung der alimentären Toxikose grundsätzlich in Anwendung bringen. Wir möchten dabei betonen, dass die 3 Fälle, welche derartige katastrophale Rückfälle zeigten, unsere jüngsten Kinder betrafen.

Was die Komplikationen anbelangt, so wurden sie durch die Ernährung kaum beeinflusst. So sahen wir bei unseren Fällen 4mal Pyurie auftreten.

Wir können also feststellen, dass die Vorteile der neuen Therapie gelegentlich unserer Beobachtung in zweifacher Beziehung zu Tage traten. Erstens in einer raschen Besserung des Allgemeinbefindens, die sich in einer Aufhellung des Sensoriums und vor allem in einer Besserung der Hautfarbe und des Turgors äusserte. Wir hatten den Eindruck, dass sich in derartigen, meist erst vor kurzem erkrankten Fällen das Wasserbindungsvermögen ziemlich rasch besserte und bald recht ausgiebiger

Wasseransatz erfolgte, der sich dann auch in Besserung des Turgors und der Hautfarbe zu erkennen gab. Zweitens konnten wir beobachten, dass mitunter trotz lange anhaltender toxischer Symptome schliesslich doch noch Besserung und Heilung erzielt wurde, so z. B. in einem Falle, indem die Somnolenz erst am 5ten Tage entgiltig schwand. Derartige Fälle scheinen doch einen gewissen Fortschritt zu bedeuten, da unserer Erfahrung nach sonst Fälle, die noch am 4ten Tage somnolent sind, eine ungemein schlechte Prognose ergeben.

Die Verabreichung hoch konzentrierter Kohlenhydrate-Molke-Schleimmischungen bei der Behandlung der alimentären Toxikose scheint uns also zwei Vorteile zu bieten: Den rasch einsetzenden Wasseransatz und die Möglichkeit, auch jene schweren Fälle am Leben zu erhalten, die in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung nicht sofortige Besserung zeigen und weiter toxisch bleiben. Demgegenüber glauben wir als Nachteil feststellen zu müssen, dass häufig selbst beim Versuch von Zufuhr der eigentlichen Nahrungsmischungen bedrohliche Gewichtsstürze eintreten können. Diese treten umso leichter auf, je jünger das Kind ist, bezw. je länger es ausschliesslich mit Kohlenhydrat-Molke-Schleimmischungen ernährt wurde. Es muss hervorgehoben werden, dass diese Rückschläge den Säugling neuerdings in Lebensgefahr bringen können und daher besondere Beachtung verdienen.

G: 5.

### **Continuous Intravenous Therapy in Pediatrics, with Special Emphasis on its Use in Alimentary Toxicosis.**

By **SAMUEL KARELITZ**, Ph.B., M.D.

From the Department of Pediatrics Mt. Sinai Hospital, New York.  
Service of Bela Schick.

In 1831 LATTÄ (1) first injected large quantities of saline solution intravenously into patients with cholera. The idea occurred to him after reading O'SHAUNESSEY's (2) report demonstrat-



ing the loss of water and salt from the blood of patients suffering from this condition. LATTA felt that blood dilution and replenishment of water and salt were necessary and that he could best accomplish these by intravenous saline injections. His results were good, but in many cases fell short because of the relapse into the collapsed state, a few hours after the injection was given. Evident as it was that continuous intravenous injection of fluid was indicated this procedure did not come into use until sixty-five years later in 1896 when COX (3) recommended it in the treatment of cholera.

In 1910 THOMPSON (4), one of COX's associates, reported his experience with continuous intravenous therapy in cholera for the period between 1896 and 1910. This procedure was recommended soon thereafter by FRIEDMANN (5), MATAS (6), and others for other conditions. They and WOODYATT (7), HENDON (8), TITUS (9), HYMAN (10) and HERSHFELD and others reported their extensive experience in the laboratory and clinically in the treatment of numerous conditions among which were surgical shock, toxemia, intestinal obstruction, circulatory collapse, eclampsia, and anuria. HENDON has suggested that the procedure be called »Venoclysis» and FRIEDMANN referred to it as »Dauertropfinfusion».

A moderate amount of literature has appeared on the subject pointing out the indications, the advantages, and also the complications of venoclysis. Other reports deal with the preparation of the fluids to be injected, the types of apparatus, the technique of the execution of venoclysis, and the ultimate fate of the injected fluid. Widespread as the use for venoclysis has become in adult medicine and surgery, its use in pediatric practice has been neglected. Expert for the description of apparatus by HARRIS (11) and STODDARD in 1928 and BRUSH (12) in 1931 there is only one report on the use of venoclysis in infants, the application of venoclysis to treatment of alimentary toxicosis by KARELITZ (13).

Alimentary toxicosis is a symptom complex usually associated with diarrhea, vomiting, or both. In the well defined cases there is usually present evidence of circulatory or vasomotor impairment, dehydration, blood concentration and diminished blood

volume, acidosis, oliguria, hyperpnoea, and toxemia, and frequently azotemia. Briefly, the clinical appearance of the infant with alimentary toxicosis resembles that of shock. Before realimentation can be attempted this shock-like state must be overcome and the toxemia relieved. As in cholera, the circulation must be improved, the blood and tissues must have fluid and must be able to retain them, and urinary secretion must be increased to enable the body to rid itself of its retained toxins and overcome the acidosis.

To accomplish these we felt that the continuous intravenous drip of a 5 % glucose in normal saline or Ringer's solution might be effective. At first 100—250 c.c. of this fluid was injected rapidly in 20—30 minutes after which the flow was reduced to the rate of 100—200 c.c., averaging 130 c.c. per kilogram of body weight per 24 hours. This was supplemented by a blood transfusion usually given within a few hours after the venoclysis was started. The venoclysis was continued until the circulation was improved, the blood concentration corrected, diuresis started, and the intoxication relieved, and until the child was able to take about  $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  of its fluid requirement per os without ill effect on the gastro-intestinal condition. The above procedure plus a period of milk starvation for at least 36 hours and in some cases as long as 5 days, plus realimentation by frequent small feedings of a simple milk formula increased daily for 4—5 days and thereafter as indicated, was carried out in 76 cases of alimentary toxicosis with gratifying results.

#### Results of treatment.

After 100—250 c.c. of the fluid was injected rapidly, or soon after, the circulation improved as evidenced in the quality of the pulse, the elevation of the blood pressure and the better colour of the skin. The respirations changed from the hyperpnoea to more normal breathing; the expression of the eyes became brighter and clearer. Restful sleep often ensued. These improvements were better sustained after the blood transfusion. Diuresis became evident either promptly or within a few hours, vomiting ceased, and thirst was created almost immediately.

and the diarrhea was either promptly stopped, diminished, or gradually improved. The blood dilution occurred within the first few hours of treatment as was noted by the drop in the hemoglobin and later in the reduced serum protein. The azotemia usually cleared up within 24 hours and the acidosis progressively improved. These infants drank water eagerly and did the same when the milk formula was started.

The initial rise in blood pressure was only temporary, but as the fluid administration continued the improvement became permanent. With the continuation of the venoclysis a tendency for an equilibrium between the blood and tissue fluids resulted.

The period of venoclysis varied from 9—256 consecutive hours, usually 36—72 hours. When the venoclysis was continued for longer than 36—48 hours, in some cases edema became manifest. This was usually not associated with ill effect, nevertheless was a signal for the cessation of the venoclysis. In some instances where continuance of the venoclysis seemed necessary, a 15 % hypertonic glucose solution was injected to increase the urinary output, or an additional blood transfusion was given to increase the blood serum protein, and thereby caused temporary reduction of the edema. The edema usually cleared up in 1—3 days after venoclysis was discontinued.

The more marantic the infant was the lower was the drop in the serum protein and the more rapidly the edema developed. The edema occurred whether normal saline or Ringer's solution plus 5 % added glucose was used. The fluid retention was less marked, however, when 5 % glucose without salt was injected.

Few cases which came to post mortem examination revealed considerable fluid in the peritoneal cavity and edema of the tissues including the brain. In fact, one child who had received a total of 500 c.c. of fluid in the 24 hours preceding its exitus, at post mortem examination had about 500 c.c. of fluid in the peritoneal cavity besides some edema of the viscera. Apparently the tendency to edema already exists in cases of toxicosis. The McLURE ALDRICH (14) test emphasizes this by the rapid absorption time in many of these cases before treatment was started.

Our results were very encouraging. Of 76 infants with ali-

mentary toxicosis treated in the manner presented, there were 11 deaths, yielding a mortality rate of 14.5 %. It must be added that of the 76 cases, only 5 were over 12 months of age, and the majority of them were from 2 weeks to 8 months of age. In this series there were 12 marantic infants of which few could be classed as decomposition or atrophy.

We must not lose sight of the fact that the venoclysis was only the method of administering fluid, salts, and glucose in lieu of the oral, subcutaneous or intraperitoneal routes, and that the blood transfusion, the rest, the period of oral starvation, and the realimentation by the staircase method were very important in the evaluation of our routine of treatment of alimentary toxicosis.

From the beginning of the use of venoclysis in alimentary toxicosis it became apparent that this procedure was applicable to numerous other conditions in infancy and older childhood alike. To date a fairly representative group of cases, reference to which follows, were treated with the aid of venoclysis.

#### **Cases treated with Venoclysis.**

##### *Cyclic Vomiting.*

Four cases of cyclic vomiting between 5 and 11 years of age were treated by venoclysis. Two of these cases had received 300—500 c.c. of 5 % glucose solution intravenously on one or two occasions before venoclysis was started, but the improvement was very transitory. These children relapsed into the comatose state. With one exception improvement followed within an hour after venoclysis was started and progressed uninterruptedly. The one exception seemed to improve at first, then became worse. Marked diuresis and glycosuria was noted leading us to believe that we were causing dehydration by the treatment. The solution was therefore made hypotonic and a blood transfusion was given with good results. Venoclysis was given for a variable period from 6—24 hours in these cases. 5 % glucose in Ringer's solution was used routinely, and at the approximate rate of 50 c.c. per kilogram of body weight per 24 hours.

### Diabetic Coma.

One case of diabetic coma, a child of 5 years, failed to respond to repeated injection of insulin and carbohydrates given per os, but promptly emerged from the coma when the same amount of insulin and glucose were given by venoclysis for the greater part of a day. In both the cyclic vomiters and in the diabetic coma, the indications for the venoclysis were severe vomiting, ketosis, acidosis, dehydration, circulatory disturbance, and coma. The results were good.

### Uremia.

A girl of 9 years was admitted with acute nephritis and uremic coma complicating cervical adenitis. She was oliguric, had a uremic breath, and the few c.c. of urine obtained on catheterization were red, contained much albumen, and many red blood cells. Her blood pressure was 130/90. Her blood chemistry revealed a urea nitrogen of 79 mgms %,  $\text{CO}_2$  content of 73 volumes %, and 445 mgms. of cholesterol. She received the venoclysis of 10 % glucose solution for 24 hours during which time she voided very little urine. She was then catheterized and 550 c.c. of bloody urine was obtained. The blood pressure dropped to 106/86. The child looked better and made a progressive recovery. The urea nitrogen dropped to 18 mgms. % within 36 hours.

A male infant of 3 weeks with marked pyuria and staphylococcus bacteremia became anuric and revealed marked urea nitrogen retention and acidosis. He looked extremely toxic. By aid of the venoclysis this child began to urinate freely and looked much better, but succumbed to his infection. He had multiple widespread abscesses in his viscera including his kidneys.

Two other infants 5 and 9 months of age, one with a sacral tumor causing loss of the bladder sphincter control and cystitis, the other chronic pyuria became oliguric and collapsed. These children were treated by venoclysis for 5 and 10 consecutive days respectively. The fluid dosage was similar to that in the cases of alimentary toxicosis. The clinical improvement was striking as were the findings of the blood chemistry, which were typical of uremia with acidosis before treatment was started.

### **Pyloric or High Intestinal Obstruction.**

Three infants with pyloric stenosis admitted in very poor condition so that operation was considered too dangerous were given venoclysis. One of these children who was having convulsions and had a markedly elevated blood  $\text{CO}_2$  and lowered sodium chloride content was treated for 7 days during which time he improved sufficiently to be able to undergo a Rammstedt operation. By way of the venoclysis these infants received the fluid and sodium chloride of which the tissues and blood had been depleted by vomiting and starvation. The glucose aided in maintaining them until ingested food passed the pylorus.

One child of 5 months with intussusception for 43 hours was treated by venoclysis before, during, and for 24 hours after the operation was performed to release the intussusception. A few days later vomiting of bile stained fluid, epigastric distention and failure to pass stool or gas by rectum resulted. Treatment by venoclysis with 5 % glucose solution for 3 days and gastric lavage, brought striking and rapid improvement clinically as well as in her blood chemical data.

### **Eczema with Sudden Collapse.**

Of three infants with widespread eczema who suddenly went into circulatory collapse and whose blood chemical findings were similar to those found of alimentary toxicosis two recovered under this treatment, whereas the third developed pneumonia and succumbed to it.

### **Body Burns.**

Several cases with extensive burns were given venoclysis for at least 24 hours resulting in marked diminution of the toxemia and improvement of the general condition.

### **Severe Infections with Toxemia.**

Several cases of erysipelas with severe toxemia were treated by venoclysis for a variable period of 2—7 days. The fluid supply, the glucose and blood transfusions during this period seemed to be very helpful except in an infant of 5 weeks which finally succumbed to her infection.

Few cases of pneumonia with severe diarrhea and vomiting were treated by venoclysis with only temporary improvement in some cases and complete recovery in others.

5 cases of streptococcus peritonitis in infants and children from 6 months to 3 years of age were only temporarily benefited by venoclysis. They looked brighter, their circulation was improved, but they all ultimately died. In some cases of peritonitis associated with a ruptured viscus venoclysis seemed to be the lifesaving measure.

The experience with several cases of tubercular meningitis, pneumococcus and streptococcus meningitis were likewise associated with only temporary improvement.

One boy of 11 years ill with tetanus and unable to swallow was aided tremendously by venoclysis given in interrupted period of 12 hours during which sodium amytal was also given to cause sleep. This boy also received serum intrathecally and recovered.

Few cases of hydrocephalus associated with brain abscesses were temporarily relieved of their severe headaches and vomiting by venoclysis given in periods of 12 hours. They ultimately succumbed with diffuse purulent meningitis.

Thus numerous disturbances in infancy and childhood were treated with the aid of venoclysis with considerable success as had been done before in comparable conditions in adult medicine and surgery.

#### Technique.

The infant was partially immobilized, an arm or leg was fixed to a padded splint and a vein was exposed in the antecubital space or above the internal malleolus. A suitable Lindeman silver canula, size 19 for infants, was introduced, tied into the vein and by a metal adaptor, connected with a simple gravity outfit, consisting of a graduated cylinder, about 125—150 centimeters of rubber tubing, a Murphy drip bulb and a Hoffman thumb screw clamp.

The rate of flow was adjusted by the thumb screw clamp and was recorded by the number of drops per minute correlated with the amount of fluid lost from the cylinder in a given time.

To maintain the patency of the canula about 5—10 c.c.

of fluid were permitted to flow in rapidly once every 2—3 hours. If the canula became clogged it was cleared by suction, by probing, by milking the tubing, or by washing through with some of the solution to be injected. If the patency of the canula or vein could not be reestablished another vein was exposed if continuance of the venoclysis was deemed necessary. Hot water bags placed around the rubber tubing some 25 cms. from the canula aided in keeping the fluid warm.

When working with older children whose veins were large enough for venepuncture, it was unnecessary to expose the vein surgically. A needle with a short bevel, usually a 21 gauge, was introduced and strapped to the extremity with adhesive tape. The needle may have to be changed after 12—24 hours of venoclysis.

#### **Fluid requirement.**

Our infants were in the majority of cases under 8 months of age and only 5 of the 76 cases were 12—16 months of age. Such infants received from 100—200 c.c. averaging 130 c.c. per kilogram of body weight per 24 hours, or  $4/10$  c.c. per  $\text{cm.}^2$  of the sitting height squared per 24 hours. On the first day this quantity was increased by 25—50 %. No child of 12 months or younger needed more than 1000 c.c. in 24 hours.

The daily quantity of fluid per kilogram of body weight diminished as the age of the child increased. Estimated roughly, children up to one year received the maximum of 1000 c.c. in 24 hours. Those from 1—5 years received 1000—1800 c.c. depending on the size and ages of the children. The older children received approximately 50 c.c. per kilogram of body weight per 24 hours.

#### **Type of Fluid used.**

We have used normal saline solution, Ringer's solution and Hartman's solution each with 5 % added glucose in all cases except where more hypertonic or hypotonic solutions were indicated. We believe that the glucose is of great value because it is a readily utilizable food and acts as a muscle stimulant, as a diuretic, an aid in the combating of acidosis.



We believe that if diuresis is established there need be no fear of ill effect from the injected chlorides. This is also true in alimentary toxicosis when the acidosis is usually a chloride acidosis.

We give blood transfusions in most conditions treated. In alimentary toxicosis we have used it routinely. We feel that because of its physiochemical nature it remains in the circulation longer than saline solution and thus aids the circulation, besides possibly aiding as an oxygen conveyer and a detoxifying agent.

### Complications.

The complications of venoclysis are 1) local infection and thrombosis; 2) embolism; 3) anaphylactoid reaction; 4) edema which has allready been referred to.

We have had local occlusion of veins after 10—96 hours in about 25 % of our cases, necessitating cutting down on a second vein if the first could not be cleared by methods previously mentioned.

There seemed to be a greater tendency for clot formation in the canula when 10 % glucose was used than with 5 %. We have not found it necessary routinely to change the vein after 24—36 consecutive hours of venoclysis.

We observed local thrombophlebitis in two cases. In both it cleared up after application of wet dressings for 24—48 hours.

As for anaphylactoid reactions, if the fluid was freshly prepared to rid it of pyrogenic substances and the glassware and tubing properly cleansed so that the excess alkalinity is removed as recommended by ROSENTHAL (15), if chemically pure salts were used, and if the fluid was injected slowly no reactions occurred. The significance of injecting fluid at a too rapid rate has been well presented in the paper by HYMAN and HERSHFIELD (10), who have named this reaction »speed shock».

### Conclusions.

We have treated 76 cases of alimentary toxicosis and 35 other children represented by 4 cases of ketosis and coma associated with cyclic vomiting, one case of diabetic coma, a case of

acute hemorrhagic nephritis, anuria and uremic coma, three with pyuria, collapse, oliguria, marked acidosis and azotemia, 3 cases of pyloric stenosis which were almost moribund and had alkalosis, 1 case of intussusception in preparation for laparotomy and subsequently for atony of the upper intestine, 3 cases of collapse in infants with eczema, a case of tetanus and several cases of erysipelas with gratifying results. Five cases of primary streptococcus peritonitis, few cases of purulent and tubercular meningitis, brain abscesses and some very severe pneumonias were likewise treated but in these cases the improvement which usually followed the early treatment with venoclysis gave way and the final outcome was poor. Even in these cases the treatment was supportive and prolonged, though it did not save their lives.

The surgeons of our hospital regularly use venoclysis in burn cases, in pre-operative collapse or dehydration, and in post-operative shock. It is also used to support the circulation and in extensive bleeding during operation.

We believe that venoclysis is superior to the subcutaneous or intraperitoneal injection of fluid in conditions such as those discussed.

In no other way than by venoclysis can fluid be injected at a steady slow rate without regard for absorption, or salts or sugar injected in varied concentration, or glucose injected in maximum quantities yet within tolerance rate. Likewise it is very important that the child is resting quietly while treatment goes on, and that stimulants or blood can be introduced through the same canula without further disturbance to the child.

We believe that venoclysis is indicated in all toxemias of infancy and of childhood, in all conditions associated with extra cardiac or vasomotor collapse, in severe dehydration and blood concentration, in cases of demineralization, in severe acidosis or alkalosis, in gastrointestinal disturbances such as obstruction, mechanical or functional, in all of these conditions when fluid administration by mouth is either not possible or is inadvisable. It is further indicated to cause diuresis or the opposite, hydra-

Case	Age	Diagnosis	Date	B l o o d				Serum Protein %
				Hgb. %	R.B.C.	NaCl Urea N. Mgm. %	Co <sub>2</sub> Vol. %	
351842	5 M.	Toxicosis	5.8.33 5.9.33 5.10.33	90 74 75	4,930, — —	515 620 670	23 30 41	7.3 6.8
329621	11 M.	Toxicosis	8.31.31 9.2.31	50 68	4,240, 4,250,	714 610	17 19	7.6 5.3
335808	5 Y.	Cyclic Vomiting	2.28.32 2.29.32	97		490	16	Sugar 190 mgms. % 8.5
337218	9 Y.	Uremia Nephritis	5.27.32 5.29.32	78	4,500,	490 490	73 71	Bl.Pr. 130.90 * 106.86
332746	5 M.	Uremia or Toxicosis with Pyuria	11.29.31 12.2.31 12.12.32	70	3,650,	538 460 580	17 31 46	Protein 7.6 6.3
344420	9 M.	Uremia or Toxicosis with Pyuria	10.30.32 10.31.32 11.4.32 11.15.32	78 70	5,500,	590 690 600 555	19 25 25 46	5.8 5.1
343186	6 W.	Pyloric Stenosis	9.8.32 9.9.32 9.10.32 9.13.32 10.3.32	65	3,900,	235 385 485 540 585	112 100 86 79 54	Calcium 10.7 Phosphorus 4.1
345381	5 M.	Intussusception post operative intestinal atony.	11.12.32 11.13.32			505	34 11	57 37

This table is to illustrate some of the blood chemical data before, during and after treatment with venoclysis in the various cases mentioned above.

Note the tendency for all figures to return to normal.

tion of the body. By injecting solutions of proper tonicity it can be used to shrink the brain or increase the flow of spinal fluid.

In brief, it is a procedure life saving in many conditions, very helpful in others and associated with almost no danger if properly administered.

*Résumé of Cases treated.*

Condition	Number Cases	Ages	Results
Alimentary toxicosis including those with and without parenteral infection and ten marantic infants	76	2 weeks to 16 months	65 recovered, 11 died
Cyclic vomiting with ketosis	4	5—11 years	4 recovered
Diabetic Coma	1	5 years	1 recovered
Acute hemorrhagic nephritis with anuria and uremia	1	9 years	1 recovered
Acute pyelonephritis with bacteremia and uremia	1	5 weeks	Emerged from uremia, died of bacteremia
Pyuria with collapse and toxemia	3	5—9 months	3 recovered
Pyloric stenosis with marasmus and alkalosis	3	6—12 weeks	3 recovered
Intestinal atony following intussusception	1	5 months	1 recovered
Tetanus	1	11 years	1 recovered
Pneumonia with severe collapse	6	5 weeks to 9 months	6 died
Peritonitis (streptococcus)	5	6 months to 3 years	5 died
Brain abscess	3	6—10 years	3 died, temporary relief of headaches and vomiting
Tuberculous, pneumococcus, streptococcus meningitis	6	2—9 years	6 died

Total cases 111

Cases under 1 year of age 87.



Fig. 1. Apparatus used for the continuous intravenous drip. *F* indicates the rubber tubing; *K*, the metal adapter, and *G*, the cannula.

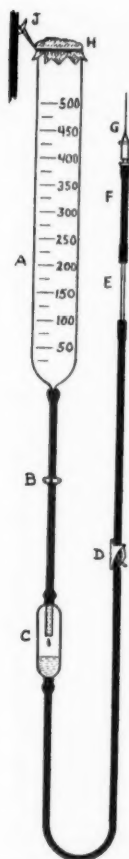


Fig. 2. Apparatus used for the continuous intravenous drip. *A* indicates the graduated cylinder; *B*, the thumb screw clamp; *C*, Murphy drip bulb (glass); *D*, the spring clamp; *E*, the glass joint; *F*, rubber tubing; *G*, the cannula on a metal adapter; *H*, the sterile gauze cover, and *J*, the stand to hold the cylinder.

**Bibliography.**

1. LATTI, T. *Lancet* 18, 274, 1831.
2. O'SHAUGHNESSY. Cited by Latta.
3. COX, R. H. *Chinese Medical Missionary Journal*, June, 1897, vol. 11, p. 109.
4. THOMAS, J. A. *The China Medical Journal*, 24, 181, 1910.
5. FRIEDMANN, M. *Münch. Med. Woch.*, 60, 1022, 1913.
6. MATAS, R. *Ann. Surgery*, 79, 643, 1924.
7. WOODYATT, R. T. *J. Biol. Chem.*, 29, 355, 1917.  
WOODYATT, R. T. and ERLANGER, J. *J. A. M. A.* Oct. 27, 1917, p. 1410.
8. HENDON, G. A. *J. A. M. A.* Oct. 18, 1930, p. 1175. *Ann. Surgery* May, 1930, pp. 753, vol. 91.
9. TITUS, P. and DODDS, P. *J. A. M. A.* 91, 471, August 18, 1928.
10. HIRSCHFELD, S., HYMAN, H. T. and WANGER, J. *J. Arch. Int. Med.* Feb. 1931, vol. 47, p. 259.
11. HARRIS, R. I. and STODDARD, W. O. *Can. Med. Assoc. J.* 19, 346, 1928.
12. BRUSH, J. M. *Am. J. Dis. Child.*, vol. 44, Aug. 1932, p. 366. *N. Y. Academy of Med.* May 1931.
13. KARELITZ, S. *Am. J. Dis. Child.* 42, 781, 1931.  
KARELITZ, S. and SCHICK, B. *J. A. M. A.*, 99, 366, July 30, 1932.
14. McCURE, and ALDRICH
15. LEWISOHN, R. and ROSENTHAL, N. *J. A. M. A.*, Feb. 18, 1933, vol. 100, p. 466.
16. For a more detailed description of the technique employed in the administration of venoclysis see reference 13, first article.

**Discussion:**

Dr. K. TALLERMAN, London.

I should like to congratulate Dr. KARELITZ on his work, and on the results he has obtained by his methods.

Our mortality in acute gastro-enteritis in infants has, in common with that of others, been thoroughly depressing, and frankly the results of intravenous saline therapy and blood transfusions have been most disappointing in our hands. But of 170 infants suffering from this condition under the care of the Children's Department of the London Hospital between 1927 and 1932, we have had a mortality — in round figures — of 43 %. If we exclude the cases that were treated by dietetic means alone (that is, cases not regarded as seriously ill, and therefore not really affording a fair comparison with the others) we are left with 74 cases, showing a mortality of 77 %. Sixty of these cases were given saline by either the intravenous, intraperitoneal, or

subcutaneous route, or by a combination of these methods, and the mortality was 75 %. Twenty cases received intravenous saline, or saline and glucose, either alone or in combination with saline by other routes, with a mortality of 80 %. In 14 instances blood transfusions were employed, saline also being administered in all but 2 of these cases; the mortality in this group was 86 %.

Unless the disease is mild, and never arrives at the stage one recognises as alimentary toxicosis, I have come to regard the prognosis as extraordinarily gloomy, and this is, I think, the feeling of most observers.

So far as dietetic therapy is concerned, we have employed, after a short preliminary starvation period, a skimmed dried milk reconstituted to full strength with water, to which lactic acid has been added in the proportion of 1 drachm to each 20 ounces. Such a mixture, as I have been able to show experimentally, is the absolute equivalent of buttermilk. After twenty-four hours, dextrimaltose is added in an amount equal to a 2 % addition of carbohydrate, and this is increased to 4 % about three days later; subsequently the diet is increased according to circumstances. Half normal strength saline is given by mouth *ad libitum* between feedings.

Dr. A. YLPO, Helsingfors.

Diese Methode kann von grossem Nutzen auch bei der Behandlung von Melaena neonatorum sein.

Bekanntlich werden die Darmblutungen bei Melaena immer schwerer, wenn man den Kindern per os Nahrung giebt.

Dr. SCHICK, New York.

The method of intravenous continuous supply of fluid in treatment of alimentary toxicosis and of many other conditions mentioned by KARELITZ is certainly one of the outstanding improvements in our therapeutics. The main advantage of the method in treatment of alimentary toxicosis lies in the possibility of rest for the gastrointestinal tract for a longer period than it was possible to do formerly. Twelve hours rest is not sufficient, we need at least 24 hours and frequently 36—72 hours rest and then the tolerance of the gastrointestinal tract has improved so far that small quantities of milk mixture can be administered.

G: 6.

**Sténoses hypertrophiques pyloriques du nourrisson à caractère familial et sténoses hypertrophiques pyloriques à retardement.**Par le Dr. **GEORGES SCHREIBER**, Paris.

J'ai observé récemment chez un nourrisson un cas de sténose hypertrophique du pylore typique au point de vue des symptômes et des suites opératoires mais d'un intérêt particulier en raison de circonstances étiologiques spéciales.

Les antécédents de notre petit malade révèlent, en effet, le caractère familial de la lésion et leur étude incite à établir un rapprochement entre les sténoses congénitales du nouveau-né et certaines sténoses hypertrophiques du pylore que l'on rencontre chez des enfants plus âgés et même chez des adultes.

Voici d'abord résumée cette observation:

P. D., âgé de 7 semaines, m'est adressé le 10 mai par le Dr. MAUGEAIS (de Caen) parce qu'il a des vomissements incessants et abondants depuis trois semaines.

L'enfant, né à terme le 16 mars, pesait 3 k. 250. Dès les premiers jours il reçoit du Vaccin B.C.G. par voie buccale. Il est d'abord mis au sein de sa mère, mais il vomit pendant les quatre premiers jours, en sorte qu'on abandonne l'allaitement maternel pour donner du lait concentré sucré puis du lait sec.

Du 2 au 16 avril la digestion s'effectue normalement et l'enfant qui augmente régulièrement de 30 gr. par jour pèse à un mois 3 k. 870.

A partir du 16 avril, les vomissements réapparaissent et bientôt se répètent presque à chaque tétée. Ils surviennent plus ou moins rapidement après l'ingestion du lait, copieux et explosifs. Les selles, peu abondantes, restent à peu près normales.

La déperdition de poids est d'abord peu accusée, mais les vomissements deviennent de plus en plus fréquents, incoercibles.

Le 10 mai, lors de mon premier examen, le bébé âgé de trois semaines pèse 3 k. 620. Son facies est celui d'un enfant affamé. L'abdomen est aplati mais aucune tumeur pylorique n'est perceptible à la palpation.

L'enfant est alimenté pendant 48 heures avec du lait d'ânesse donné par doses rapprochées et peu abondantes. Il est soumis en outre à une médication belladonnée et bromurée. La plupart des tétées con-



tinuent à être vomies, la constipation devient opiniâtre et l'amaigrissement s'accroît.

Le 12 mai un *examen radioscopique*, effectué par M. G. BARRET et des radiographies en série de l'estomac confirment l'existence d'une *sténose organique du pylore pratiquement certaine*. On note en effet, un *retard considérable de l'évacuation*: quatre heures après la tétée l'estomac contient une quantité de liquide résiduel nettement supérieur à celle de cette tétée et à la fin de la journée (huit heures après la tétée) l'estomac n'a encore évacué qu'une infime fraction de son contenu. L'estomac présente en outre une *dilatation d'ensemble très accusée* et on constate quelques éléments précis de lutte péristaltique.

En présence de ces données cliniques et radiologiques une intervention est décidée et le 13 mai le Pr. OMBREDANNE pratique une *pylorotomie extramucuse*. L'opération confirme le diagnostic en montrant une tumeur pylorique olivaire d'une dureté cartilagineuse caractéristique.

Les suites opératoires sont excellentes.

Cette observation est donc classique au point de vue clinique.

*Au point de vue étiologique*, elle mérite de retenir l'attention en raison des antécédents très particuliers du petit malade. Sa mère et un frère de 2 ans sont bien portants, mais son père âgé de 27 ans est soigné depuis un an par M. BOULIN pour un *ulcère du bulbe duodénal* et les radiographies pratiquées par M. LOMON ont montré des signes *d'une compression du genu superius par brides vraisemblablement congénitales*?

Le grand-père paternel d'autre part, est décédé en 1923 à 44 ans après avoir souffert pendant un an de vomissements incoercibles attribués à un *rétrécissement du pylore*. Le médecin de ce dernier malade étant lui-même décédé, je n'ai pu obtenir les précisions désirables; cependant les renseignements fournis par la famille très avertie et le diagnostic communiqué par elle permettent d'attribuer à une sténose pylorique la mort précoce du grand-père.

Le *caractère familial* de la lésion semble donc ressortir de notre observation avec localisation sur le pylore chez l'enfant et le grand-père, localisation sur le bulbe duodénal chez le père.

Ce caractère familial de certaines sténoses congénitales du pylore est signalé par divers auteurs. En 1919 le Pr. MARFAN (1) écrit que «le caractère familial de l'affection est une preuve de sa nature dysgénésique».

Dans un mémoire consacré en 1921 à l'hypertrophie congénitale du pylore, JOHN THOMSON (2) souligne également l'influence familiale dans cette affection. Il cite un cas où le père avait souffert de symptômes analogues à ceux de l'enfant; un cas où un frère maternel était mort en bas âge d'une affection qui paraissait avoir été une sténose congénitale du pylore; un troisième cas où le père et l'oncle paternel avaient de la «ruminatio» depuis l'enfance. Dans quatre des observations réunies par THOMSON il y avait deux membres de la famille atteints.

Dans un cas de jumeau étudié par ce même auteur, l'un des jumeaux présentait une sténose hypertrophique du pylore, alors que l'autre resta indemne, mais dans une observation publiée par COCKAYNE et SHELDON (3) la sténose pylorique congénitale fut observée simultanément chez deux jumeaux.

Le caractère familial de la sténose du pylore — lorsqu'il est nettement établi — paraît dans certains cas pouvoir être attribué à la syphilis. Le Pr. MARFAN (4) admet que la syphilis congénitale peut jouer un rôle dans l'apparition de certains rétrécissements congénitaux du pylore, et FRÉDET (5) qui a observé et opéré près d'une cinquantaine de cas est également d'avis que la syphilis peut jouer un rôle dans la production de l'hypertrophie pylorique du nourrisson. Dans notre observation toutefois, la syphilis n'a pu être décelée ni chez l'enfant, ni chez le père et la réaction de Wassermann de ce dernier a été négative.

Les particularités étiologiques de notre observation en révélant le caractère familial de l'affection posent encore un autre problème: celui de l'apparition tardive de certaines sténoses hypertrophiques du pylore, qu'on pourrait qualifier de «sténoses à retards».

On peut en effet se demander si «l'intervalle libre» classique durant lequel le sujet paraît jouir d'une santé parfaite — et qui varie chez le nourrisson d'une à quatre semaines en moyenne — si cet intervalle libre ne peut se prolonger pendant des années, pendant 40, 50 années même et davantage?

Le professeur MARFAN (6) admet que chez certains enfants, atteints de rétrécissement congénital du pylore, les premières années peuvent s'écouler sans qu'il se révèle par aucun symptôme.

D'après FREDET (7) le premier cas de sténose hypertrophique du pylore aurait été observé à l'autopsie d'un enfant de 7 ans, et selon MENSİ (8), la sténose pourrait ne commencer à se manifester qu'à 2 ou 3 ans et même 11 à 12 ans.

Des faits analogues peuvent sans doute se produire chez l'adulte et notre observation permet de supposer qu'une sténose pylorique à retardement est apparue à 43 ans chez le grand-père de notre petit malade. En l'absence de tout contrôle opératoire ou anatomo-pathologique nous ne pouvons formuler à cet égard qu'une hypothèse. Toutefois on a pu également observer chez l'adulte et chez le vieillard des sténoses pyloriques par hypertrophie musculaire de tous points semblables à celles du nouveau-né et présentant les mêmes caractères histologiques: muqueuse fortement plissée mais normale; sous muqueuse normale non hypertrophiée, musculuse présentant une hypertrophie considérable, atteignant particulièrement la couche circulaire, cinq à six fois plus développée que la couche longitudinale.

CORNIL et CUEL (9) ont observé un cas semblable chez un vieillard, en 1922, et tout récemment P. HARVIER et R. DE BRUN (10) ont signalé 7 ou 8 cas comparables à l'occasion d'une observation personnelle concernant une femme de 60 ans. «De la lecture des différents cas qu'ils ont pu étudier les auteurs précédents ont pu dégager une symptomatologie remarquablement uniforme: *dans une première phase*, toujours très longue occupant une partie de l'existence du malade, parfois même toute sa vie, l'affection reste parfois complètement latente ou est simplement marquée par une dyspepsie modérée. Puis brusquement, l'affection entre *dans la deuxième phase* évolutive caractérisée par une dénutrition progressive avec troubles digestifs plus accusés. L'examen radiologique montre l'aspect uniforme et régulier du pylore et comme chez le nouveau-né l'intervention relativement bénigne amène la disparition immédiate et définitive de tous les phénomènes.

Ces faits méritent d'être rapprochés de l'observation personnelle que nous avons jugé intéressant de publier comme contribution à l'étiologie encore très mystérieuse de la sténose hypertrophique du pylore des nouveau-nés.

**Bibliographie.**

1. A. B. MARFAN. Le rétrécissement congénital du pylore. Le Nourrison, mai 1919.
2. JOHN THOMSON. Observations on congenital hypertrophy of the pylorus. Edinburgh Medical Journal, janvier 1921.
3. COCKAYNE et SHELDON. Proc. of the Royal Society of Medicine, mai 1928.
4. A. B. MARFAN. Les Affections des voies digestives dans la première enfance. 2<sup>ème</sup> édition, p. 136.
5. FREDET. Communication verbale, 6 mai 1933.
6. MARFAN. Les affections des voies digestives dans la première enfance. 2<sup>e</sup> édition, p. 144.
7. FREDET. Communication verbale.
8. MENSI. Revista di clinica pediatrica, nov. 1922.
9. CORNIL et CUEL. Soc. anat. de Paris, 28 janvier 1922.
10. P. HARVIER et R. DE BRUN, Paris-médical, t. XXIII, n<sup>o</sup> 8, 25 février 1933.

II: 1.

**Prognosis and Treatment of Epilepsy in Infancy and Childhood.**

Prof. S. MONRAD, Copenhagen.

In wishing to present my cases of infantile epilepsy before this particularly competent assembly it is not because I believe I have anything new to communicate, but simply because I think it may be useful for us to discuss this disease, of which quite a number of papers have been written in recent years, some of them mutually contradictory. My material consists of 106 cases (70 males and 36 females), all observed and treated by myself, and all subjected to a very careful neurological examination, including ophthalmoscopy and analysis of the cerebro-spinal fluid. Consequently there is for me no doubt that they have *all* been cases of a so-called true idiopathic epilepsy. All doubtful cases have been eliminated.

Before dealing with the prognosis I will first indicate the age at onset:

0— 1 year	26 cases
1— 2 years	13 »
2— 3 »	13 »
3— 5 »	20 »
5—10 »	26 »
10—15 »	8 »

My cases therefore show that about half began in the first three years of life and about a fourth in the first year.

As a general rule *prognosis* is considered to be extremely bad. The dogma of the incurability of epilepsy seems to be firmly rooted, not only among laymen but also among many medical men. «Once epileptic always epileptic». The consequence of this pessimistic view is that, when the doctor has made the diagnosis of epilepsy in a child, he very often does no more than give bromide now and then, and otherwise wait for the time when the patient can be placed in a home for epileptics or in an institution for the mentally deficient. Such a course is entirely wrong. For it must very definitely be held that what makes the prognosis of epilepsy bad is the *secondary* cerebral disorders, changes which are brought about by the fits themselves, and in this respect major and minor attacks are equally injurious. Knowing this, when a doctor has diagnosed epilepsy in a child, he must at all costs refrain from letting things take their course: by means of purposeful and consistent treatment he must fight the attacks and try to stop them before they have damaged the cerebral cells. If he can do that, the prognosis is certainly not entirely bad as my material seems to show.

41 are permanently cured,  
 6 are apparently cured,  
 21 are not cured,  
 6 are dead,  
 32 are still under treatment.

Just a few words about the patients whom I have shown as cured. I am quite alive to the fact that one must be most careful in determining whether epilepsy is cured or not, as there may be

intervals of years between the fits; furthermore, it is necessary that the children be observed for a number of years after the treatment has been discontinued.

Of the 41 that are permanently cured:

27	have	been	free	of	symptoms	more	than	5	years
10	»	»	»	»	»	»	»	10	»
4	»	»	»	»	»	»	»	15	»

The six shown as apparently cured have as yet been free of symptoms for more than three years.

It is true of them all that in the number of years shown they have had no treatment and have had no symptoms at all (no fits and no mental disturbances): 28 have now got beyond puberty, an age that is often dangerous for epileptics; one is 32 years old, married and has two healthy children. It may be said that nearly 50 per cent. of my cases are permanently cured.

We commonly read that *family history* is of great significance in prognosis, but this not apply to my cases, as in about one third of my cured cases there has been a family history of epilepsy, but in only about one-sixth of the uncured and dead.

On the other hand, *the age of the commencement* of the epilepsy seems to have some bearing upon prognosis, and half of the children whose epilepsy began in the first five years of their life are cured, whereas for those in whom it began after the age of ten prognosis has been very bad.

We also find it often stated that prognosis for *minor attacks* is much worse than for major attacks. This is not so in my cases, in which the prognosis is the same for both groups.

Of 49 children with exclusively major attacks, 31 are cured, while 16 are cured out of 25 with minor attacks.

### Treatment.

First and foremost I would draw your attention to the fact that the treatment must not be confined to drugs. We must remember that the general hygienic and dietetic measures are of equal importance.

1. The child must not be exposed to physical and mental strain.

In the first stages of the disease I hold strictly to *absolute confinement to bed*, and as a rule I insist that the child shall remain in bed until it has been free of fits for one or two months. Afterwards, too, the child must have plenty of rest and sleep, and therefore not only be put to bed early in the evening, but have one or two hours rest in the middle of the day.

Fresh air and moderate exercise are beneficial, *but all violent sport is harmful*. Cycling and swimming should certainly be forbidden, only gymnastic exercises of a light kind being permitted.

A careful watch should be kept over the child's *education*, and one must see that its brain is not overfatigued or overburdened with work. Some children benefit from a complete school day, but most can only stand a few hours schooling, whilst others cannot go to school at all, but must have private instruction.

## 2. Diet.

The diet I have employed in almost all my cases is a *lacto-vegetable one*, but with the addition of moderate quantities of eggs and fish. Meat, broth, highly-seasoned dishes, coffee, tea, cocoa and alcohol are strictly forbidden. All over-eating must be avoided, and care should be taken that the bowels are acting regularly and well.

A salt-free diet is only of importance in cases where one uses bromide, and even then one must be cautious, because with this diet children often come to detest the sight of food and begin to lose weight and strength.

As is known, in the past decade it has been averred in several quarters that it is possible to combat epilepsy exclusively by diet. We have first «starvation», prolonged fasting, which would seem to have good effects upon many adult epileptics. I have only exceptionally employed the starvation diet and for very brief periods, and my impression is that perhaps it is possible to reduce the attacks somewhat but only for a short time, and this diet unquestionably debilitates a child very much. In many cases the attacks recur as soon as food is begun again. My belief is

that we should be extremely careful about employing the starvation diet for epilepsy in children.

Next, we have the *ketogenic diet*, which American writers especially credit with very favourable effects. I do not share this enthusiasm, partly because I have seen no marked results in those cases where I have tried the method and partly because the children so quickly become heartily sick of the diet that they get complete anorexia and become tired, listless and anaemic. Cases have been reported in which coma just like diabetic coma has occurred: consequently I have entirely abandoned this treatment.

Finally, in recent years a «thirst diet», dehydrating method, has been recommended, on the basis of the probably very doubtful theory that epilepsy is due to a cerebral oedema. In a number of cases I have tried this «thirst cure», but with not a single trace of effect, and, as moreover I consider that children usually cannot stand a lengthy diet of this sort, I have now left it entirely alone.

### 3. Drug Treatment.

In former times *bromide* was the sovereign remedy for epilepsy, and I believe there are still many doctors who would not think of treating epilepsy without *bromide*. At first I was also an adherent of the bromide treatment, but have abandoned it long ago, partly because this drug dulls the memory, but especially because in order to bring the attacks to cessation as quickly as possible, such large doses have to be given that the children present symptoms of poisoning. So now I only give bromide in those rare cases which are refractory to the two drugs which to me are the principal remedies in epilepsy; borax and luminal.

*The borax treatment*, which as far as I know was first recommended by GOWERS, seems to have dropped into oblivion — a fate it certainly has not deserved. For borax has this great advantage over luminal and bromide that it has no effect whatever upon the sensory portion of the brain and therefore I always try borax first. In no less than 30 of my cases I have obtained a permanent cure on borax alone. In cases where borax is ineffective or results in poisonous symptoms (anorexia, vomiting, ec-



zema) it must be discontinued of course, and then I always use *luminal*.

Whether one uses borax or luminal, it is necessary to get up as quickly as possible to such a large dose that the fits cease. When this is attained I keep on with that dose until the child had had no fits for about three months, after which the dose is slowly and gradually reduced. The drug is only entirely discontinued, however, when the patient has been entirely free of fits for at least a year, or in many cases two years, and I would especially emphasize the importance of keeping on with the treatment for this period, as otherwise there is a risk of a relapse.

*In conclusion* it should be noted that it is necessary in order to make a diagnosis of epilepsy that the child be subjected to a special, expert examination and observation and as this is also necessary in order to arrive at the proper dose of the drug it is obvious that these children cannot be treated at home, but must go to a hospital — at any rate in the first stages of the disease — a hospital where there is a paediatric as well as neurological staff. A hospital of this kind was opened in Denmark last year, and we hope in this way to have many permanent cures, in the future, of epileptic children.

#### Discussion:

Prof. F. HAMBURGER, Wien, empfiehlt für Fälle mit vielen, häufigen Anfällen zuerst die suggestive Therapie. Auf keinen Fall sofort die Behandlung mit Brom und Luminal. Diese Therapie ist erst einzuleiten, wenn die Behandlung mit indifferenten Mitteln erfolglos war.

Prof. A. ECKSTEIN, Düsseldorf.

Nachuntersuchungen an 160 Patienten, die während 25 Jahre mit der Diagnose genuine Epilepsie in der Düsseldorfer Kinderklinik aufgenommen waren, ergaben ebenfalls gute Heilung bei Kindern unter 5 Jahren. Es ist aber sehr fraglich, ob es sich doch dabei um Fälle von genuiner Epilepsie handelt, die mit Veränderungen im Gehirn (Ammonshorn) einhergehen, wie sie von SPIELMEYER beschrieben wurden.

Dr. G. A. RADEMAKER, Holland.

Wir haben in Leiden an der Kinderklinik von Prof. GORTER bei Kindern mit epileptiformen Anfällen regelmässig ketogene Diät benutzt und damit blieben die Anfälle aus.

Wir sind nicht überzeugt, dass es sich um genuine Epilepsie handelte, vielleicht waren es s. g. gehäufte kleine Anfälle (pyknolepsie).

Die Umgebung hat einen grossen Einfluss.

Prof. C. NOEGGERATH, Freiburg i. Br., hat bei Anwendung der *keto-nen Kost* in einer Anzahl von Fällen den Eindruck einer vorübergehenden Besserung — Aufhören der gehäuften Anfälle — gesehen. Bei anderen Kindern war keine Beeinflussung zu beobachten. Eine symptomatische Einwirkung scheint in den erstgenannten Fällen doch sehr wahrscheinlich. Allerdings sind die Einwände MONRAD's sehr beachtlich; auch kann von einer dauernden Heilung nicht gesprochen werden. Während es ferner nicht ganz selten gelang, durch forcierte Atmung Anfälle hervorzurufen, wenn sie nur lange genug durchgeführt wurde, mislang bisher wenigstens der Versuch der Auslösung durch Kochsalz.

Dr. S. MONRAD. (Schlusswort.)

Ich danke den Herren Kollegen, die mir die Ehre gezeigt haben in der Diskussion Teil zu nehmen. Ich stimme mit Herrn Professor HAMBURGER darin ganz überein, dass man nicht sofort mit Medikamenten beginnen soll. Ich siehe ruhig die Situation an, mache die verschiedenen notwendigen Untersuchungen und Beobachtungen und warte dann ab, was geschieht. Kommen Anfälle, grosse oder kleine, dann beginne ich eine Medikation mit Borax. Kommen keine Krämpfe, wird das Kind nach Hause geschickt, und ich sage der Mutter, dass sie das Kind sofort wieder vorstellen soll, wenn Krämpfe kommen. Mit Herrn ECKSTEIN bin ich ganz einig darüber, dass die Diagnose idiopathische Epilepsie ausserordentlich schwierig ist. Ich habe mich die peinlichste Mühe gemacht, alle zweifelhafte Fälle auszuschliessen aber — ich bin ja doch nur ein Mensch.

H: 2.

### **The Aetiology of Convulsions in Early Infancy.<sup>1</sup>**

By **STANLEY GRAHAM, M.D.**

Visiting Physician, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow.

The diagnosis of tetany in its classical form is one which presents few difficulties to those accustomed to dealing with

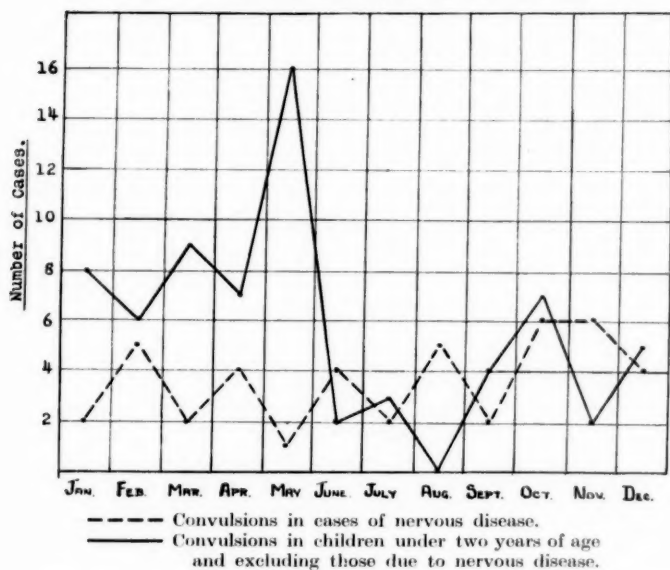
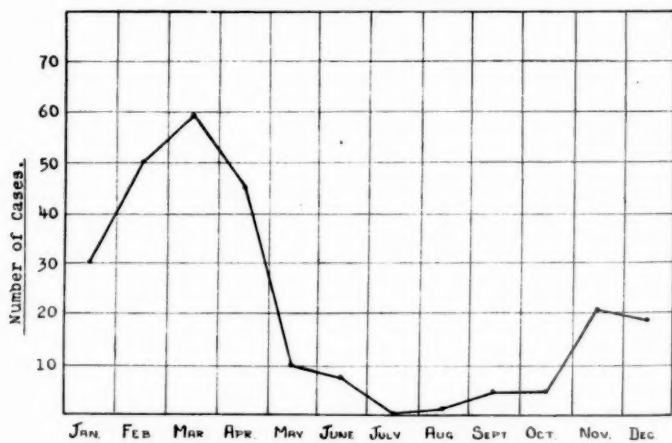
<sup>1</sup> From the Wards and Biochemical Laboratory, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow.

disease in childhood. It is, I think, generally conceded that such a diagnosis explains the majority of the convulsions occurring in the first few years of life. Rickets has been looked upon as an essential aetiological factor, the metabolic upset in the calcium and phosphorus predisposing to a diminution in the sedative salt calcium. One important fact must here be emphasised and that is that frequently the convulsions are the only sign of the increased neuro-muscular excitability presented. Several years ago, POWERS demonstrated that the convulsions occurring during the course of whooping-cough, for example, were attributable to tetany. Likewise, in infants of the rachitic age period, the occurrence of convulsions at the onset of an acute infection is looked upon, and rightly so, as a manifestation of tetany. In such instances, carpo-pedal spasm, and hence also TROUSSEAU's sign, is distinctly uncommon and laryngismus which one might expect to be present especially in young infants, is surprisingly seldom found. The electrical reactions are as a rule inconclusive. The absence of CHVOSTEK's sign is not surprising as it is an old observation that this sign disappears after a series of convulsions. In spite of these seeming inconsistencies one cannot doubt that such cases belong to that symptom complex known as tetany.

To establish the diagnosis of tetany certain criteria are necessary and I would suggest the following two.

- a) A diminution in the calcium content of the blood serum.
- b) A specific response to acid therapy, i.e. a cessation of the convulsions on the administration of an acid-producing salt such as calcium or ammonium chloride.

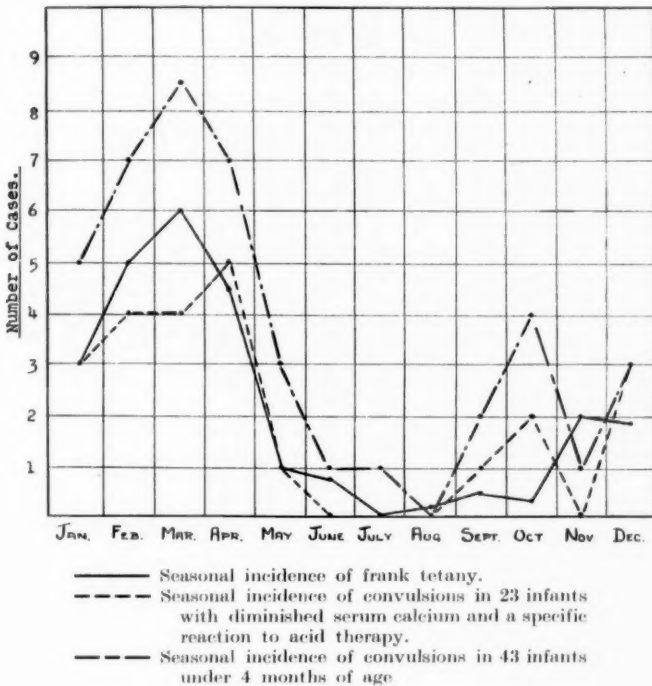
A third one which is interesting and instructive is the seasonal incidence of such cases. Out of 500 consecutive admissions of infants under two years of age covering a period of three years and excluding those suffering from pre-agonal fits or frank tetany, there were 123 cases admitted with convulsions or a history of convulsions immediately preceding admission. The seasonal incidence of these cases is shown in Chart I and corresponds closely to the seasonal incidence of frank tetany (Chart II). Thirty-nine of the cases were suffering from diseases of the

Chart I. *Seasonal Incidence of Convulsions.*Chart II. *Seasonal Incidence of Frank Tetany.*  
(PFAUNDLER & SCHLOSSMANN).

nervous system (meningitis, encephalitis, mental deficiency, etc.) and show no such seasonal variation (Chart I).

To go further, I should like to consider briefly the relationship of tetany to convulsions occurring during the first four months of life, a period of infancy when one might reasonably expect rickets and its attendant upset in the retention of cal-

Chart III.



cium and phosphorus to be, at least, uncommon. I am well aware that there is a considerable literature regarding what has been termed tetany of the new-born. Many of the reported cases are unconvincing because the standards of diagnosis are not rigid enough, although one cannot deny that such a con-

dition does exist and I would suggest is probably more common than is generally realised. Its aetiology, however, has not been satisfactorily explained.

My material consists of 43 cases. I have excluded for obvious reasons those infants suffering from undoubted birth trauma and meningitis. Of the 43 cases, only 23 have been investigated in sufficient detail to fulfil the criteria previously mentioned. The 23 cases all showed a diminution in the serum calcium content, the lowest being 3.7 mgm.% and the highest 9.4 mgm.% and the average 7.1 mgm.%. Their response to acid therapy was specific and in addition the curve of the seasonal incidence was the same as that of frank tetany (Chart III). No case showed laryngismus or carpo-pedal spasm and in only one was a Chvostek's sign observed. Yet there would appear to be no valid reason for suggesting that such cases are not tetany.

I shall quote one case as an illustration.

D. H., male, admitted to hospital on 26.4.33 when one month old because of convulsions. The birth had been a breech one but had presented no particular difficulty and from the history there seemed no reason to suggest birth trauma. For the first five days he developed normally. Since then there had been repeated convulsions — as many as 6 or 8 per day unless the infant was deeply drugged with chloral hydrate.

On admission, the physical examination was negative. The spinal fluid showed no abnormality. There were no signs of increased intracranial pressure and no sign of increased neuro-muscular excitability except the occurrence of convulsions.

On 1.5.33 the serum calcium was 7.5 mgm.% and the phosphorus 7.9 mgm.%. Treatment with calcium chloride was instituted and thereafter the fits ceased for a period of three weeks. On 4.5.33 the calcium chloride was discontinued and the blood examination showed that the calcium had risen to 11.1 mgm.% and the phosphorus had fallen to 3.0 mgm.%. The fits have not recurred. No vitamin D preparation was given.

It remains to consider the aetiology of the tetany in these very young infants. Gastric tetany, i.e. due to an alkalosis, was certainly not a factor here although this suggestion has been seriously put forward because of the frequency with which vomiting occurs. In the few infants in which we estimated the total

carbon dioxide content of the blood, we found no departure from the normal limits. Furthermore, in the one common condition in which an alkalosis of a severe degree does exist in very young infants, namely pyloric stenosis, tetany is exceedingly rare if, indeed, it can be said ever to occur.

The most interesting field of speculation concerns the presence or absence of rickets in these young infants under four months of age. The usual clinical signs of rickets are absent and radiograms give no help. Nevertheless, there may be present the metabolic upset, namely, the diminished retention of calcium and phosphorus, which if it persists, will a few months later declare itself as clinical rickets. In order to associate this type of tetany with rickets, it will be necessary to show by means of balance experiments that the actual retentions of calcium and phosphorus are diminished. This we have attempted to do but without success. In female infants it is, of course, impossible and in the male infants some untoward incident, usually vomiting, has vitiated our results.

The blood findings so far as they bear weight, go to show that rickets is not an underlying cause. The products of the calcium and phosphorus contents of the blood-serum are not less than 30 (Table I). Indeed, we have found them in some instances unusually high on account of the relatively greater increase in the serum phosphorus. Even after the cure of the tetany, the product may remain high.

Table I.

Name	Age in Weeks	Serum Calcium mgm. %	Serum Phosphorus mgm. %	Product
R. E.	8	6.4	6.0	38.4
M. R.	5	8.7	4.4	38.2
G. L.	6	7.3	5.5	40.1
J. M.	12	7.9	6.4	50.5
<sup>1</sup>	12	9.2	5.6	50.6
D. H.	4	7.5	7.9	59.2
<sup>1</sup>	4	11.1	3.0	33.3

<sup>1</sup> After administration of  $\text{CaCl}_2$ .

In conclusion, accepting as criteria of the diagnosis of tetany a diminution in the serum calcium content and a specific response to acid therapy, tetany may be considered to be of frequent occurrence in the early months of infancy and to be the cause of many of the convulsions seen during this age period. The only manifestation of the increased neuro-muscular excitability is the convulsions. The seasonal variation of such cases is identical with that of frank tetany associated with rickets.

The author desires to thank the Medical Research Council by whom the expenses of this work were defrayed.

#### Discussion:

Dr. W. M. FELDMAN, London, asked

1. Whether Chart 2 does not show that the incidence of convulsions (other than frank tetany) is an exact mirror image of the one for frank tetany? In other words it would seem that ordinary convulsions do show a seasonal influence but in inverse order of that of frank tetany.

2. Would a normal blood calcium be definite evidence against tetany in spite of carpo-pedal spasm, etc.?

Dr. H. BAAR, Vienna.

Zur diagnostischen Bedeutung der Hypocalcaemie wäre zu sagen, dass bei der Säuglingstetanie wohl in der Regel eine absolute Verminderung des Serum-Ca besteht, dass aber die Ca-P Relation von vielleicht grösserer Bedeutung ist. Neben der relativen Phosphorstauung, wie sie von GYÖRGYI betont wurde, gibt es bei der Säuglingstetanie ausnahmsweise auch eine absolute Phosphorstauung bei normalem Calcium-Spiegel.

Dr. K. UTHEIM TOVERUD, Oslo.

I should like to ask Dr. GRAHAM if he has made any investigations of the mothers of the infants described by him.

We have in Norway been quite interested in the calcium metabolism studies during pregnancy, and have found that a negative calcium balance is of quite common occurrence particularly during the last two months of pregnancy when the women are taking an ordinary diet. Such a negative balance has been shown to be of influence on the infants.



If we go into the prenatal condition of these infants Dr. GRAHAM has talked about we may find an explanation of this low serum Calcium.

Dr. KARELITZ, New York.

Dr. BASS and I have had three cases of gastric tetany in new born infants. These babies had CHVOSTEK and TROUSSEAU signs, laryngismus stridulus, carpopedal spasms, hyperpyrexia, and gastric distention. Vomiting had been severe since birth. Although no blood chemistry was done we believe them to have been tetany because of the symptoms and immediate good response to intravenous calcium gluconate.

Prof. G. FANCONI, Zürich.

In Zürich habe ich 2 Fälle von Tetanie in den ersten zwei Lebensmonaten beobachtet; Calcium im Serum bei beiden erniedrigt (7.85 u. 4.5 mg. %), anorganische Phosphate hoch (7.32 u. 5.04). Gute Wirkung der  $\text{CaCl}_2$ -Verabreichung. Häufung u. Verstärkung der Anfälle durch sekundäres Natriumphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ).

Dr. BENJAMIN KRAMER, New York.

Until recently it was my impression from personal experience and a study of the literature that true infantile tetany is rare before four months of age. During the last year we have seen and studied a series of six infants with convulsions all of whom had a serum calcium concentration of less than 7.0 mg. per 100 cc. The ages at onset varied from 19 days to 9 weeks. Since these infants failed to present any other signs of tetany they had been diagnosed as epilepsy, intracranial birth-injury, etc. These cases differ from the ordinary patient with infantile tetany since they have no evidence of rickets and are often resistant to the usual doses of calcium chloride. Furthermore, the inorganic serum phosphorus is normal or increased suggesting the possibility of parathyroid dysfunction as an etiological factor. Parathormone promptly relieved the symptoms. This fact is, of course, no proof as to the factor responsible for the tetany since ordinary infantile tetany responds promptly to parathormone injections. It is not unlikely, as Dr. GRAHAM has pointed out, that this represents the early stage in the disturbance of calcium and phosphorus metabolism which if allowed to go unchecked may end in rickets of the low calcium type.

II: 3.

## **Phosphorus Retention and Alkalosis in the Pathogenesis of Infantile Tetany.**

By **NOAH MORRIS, M.D.**

From the Dept. of Paediatrics, University of Glasgow, and the Biochemical Laboratory, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow.

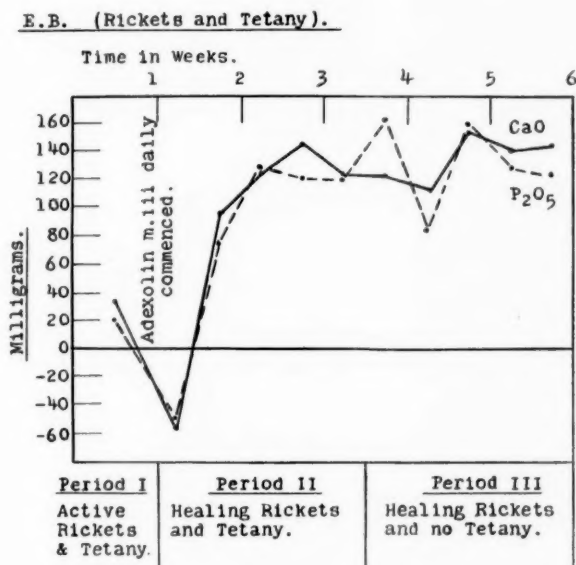
Of late years it has been alleged that the onset of tetany in the rachitic state has been associated with a supernormal retention of phosphorus and a subnormal retention of calcium. This state of affairs is said to occur as the initial phase in the passing of active into healing rickets. It is well known that tetany frequently occurs in the early stages of healing rickets and that the blood phosphorus suddenly changes from a subnormal to a high value at or before the onset of tetany. This latter observation, however, cannot be taken as an indication of increased phosphorus retention since in cases such as chronic nephritis the serum phosphorus is high although the retention of phosphorus may be very low. HESS and others have shown that in animals in which rickets has been induced by a high calcium-low phosphorus diet tetany can be produced by a sudden increase of the phosphorus-moiety of the diet. There is an objection in applying this evidence to the pathogenesis of infantile tetany since rickets in the infant is not the result of an insufficient intake of phosphorus.

ROMINGER and his co-workers, however, have given figures to show that in infancy the first phase of healing rickets is associated with a great increase in phosphorus retention but a poor retention of calcium simultaneously with the appearance of the phenomena of tetany. From the results of these metabolic investigations supported by experimental work on animals, they drew the conclusion that excessive phosphorus retention unaccompanied by corresponding increase in calcium is the important factor in the production of tetany. This conclusion is not, however, justified unless it can be shown 1) that tetany in association with rickets only occurs when there is excessive retention

of phosphorus and 2) that when excessive retention of phosphorus without simultaneous increase in calcium retention is induced in a child suffering from active rickets, tetany occurs.

The following results show 1) that the administration of a vitamin D preparation to a child suffering with active rickets is followed by parallel increases in the retentions of calcium

Fig. I a. *Daily Retention of CaO and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in mg. per kilo per day.*

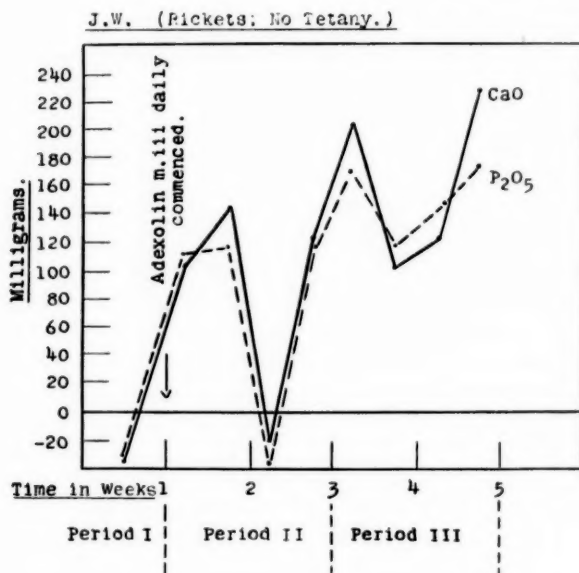


and phosphorus (Fig. 1), 2) that these parallel increases occur whether or not the signs of tetany are present (Fig. 1), 3) that administration of phosphate to children with active rickets can lead to a very marked increase in the retention of phosphorus without any increase in calcium retention and in such circumstances that the phenomena of tetany even when the administration of the phosphate is prolonged over a considerable period, do not appear (Table 1).

It would, therefore, seem justifiable to conclude that tetany complicating rickets may occur without an excessive retention of phosphorus over calcium and that excessive retention of phosphorus may occur without any indication of tetany.

It has long been known that conditions of alkalosis may be accompanied by signs of tetany. GYÖRGY among others has

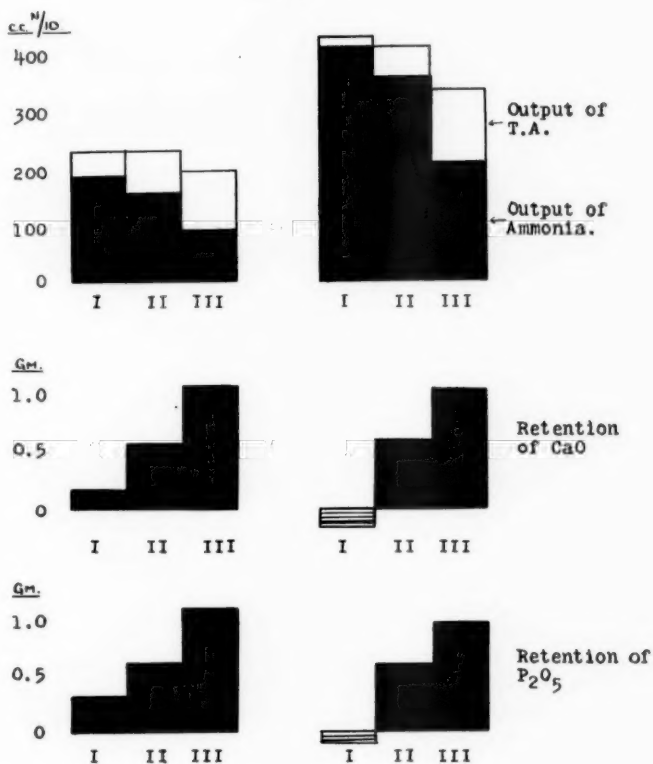
Fig. 1 b. Retention of  $\text{CaO}$  and  $\text{P}_2\text{O}_5$  in mg. per kilo per day.



suggested that in rickets there is a state of acidosis and that in tetany there is a swing in the direction of alkalosis. This view is based in part on evidence derived from a biochemical study of the urine: in rickets uncomplicated by tetany the urinary output of ammonia is high while in the presence of tetany the output is said to be low.

The following results (Fig. 2) show that the changes in output of titratable acid and ammonia by the urine follow the

Fig. II.

E.B.

Period I - Active rickets and tetany.  
 " II - Healing rickets and tetany.  
 " III - Healing rickets. No tetany.

J.W.

Period I - Active rickets. No tetany.  
 " II - Healing rickets (early). No tetany.  
 " III - Healing rickets (later). No tetany.

Table I. *Effect of Phosphate Administration on CaO and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Retention in Rickets.*

	Retention in mg. per kg. per day	
	CaO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Case I. (W.B.)		
Before giving phosphate . . . . .	— 93	— 9
During administration of NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> gm. 2.5 daily . . . . .	+ 4	+178
Case II. (J.W.)		
Before giving phosphate . . . . .	+123	+166
During administration of Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> gm. 3.0 daily . . . . .	— 16	+ 207

same course whether or not there are signs of tetany. They further indicate that there is a direct relationship between the urinary output of titratable acid and the retentions of Ca and P and an inverse relationship between the urinary output of ammonia and the retentions of calcium and phosphorus. Since the urea output was practically at the same level in the active as in the healing state, it would appear that the excess urinary ammonia in the active state cannot be due to defective liver function. These facts would suggest that fixed base is retained in the tissues and tissue fluids thus necessitating the formation of ammonia by the kidneys to transport acid.

The only difference observed between the metabolic results obtained in rickets with tetany and in rickets without tetany was the diminished output of chlorine when signs of tetany were present. There is no evidence from these results apart from the great reduction in urinary titratable acid that alkalosis is a necessary concomitant of infantile tetany. Admittedly the production of an acidosis by ammonium chloride cures tetany but that is probably because it renders the body store of calcium more readily available.

The following results (Table 2) show that administration of an acid producing salt to children showing signs of tetany and the radiological and metabolic characteristics of active rickets

Table II. *Effect of Administration of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 gm. daily) on  $\text{CaO}$  and  $\text{P}_2\text{O}_5$  in Active Rickets.*

	Retention in mg. per Kg. per day			
	Before $\text{NH}_4\text{Cl}$		During $\text{NH}_4\text{Cl}$	
	$\text{CaO}$	$\text{P}_2\text{O}_5$	$\text{CaO}$	$\text{P}_2\text{O}_5$
R.M.	30	44	45	49
J.M.	12	21	57	47
C.P.	37	44	50	57

led to an increased retention of calcium and phosphorus which in one instance became manifest on X-ray examination. It would appear, therefore, that the increased output of ammonia observed in untreated active rickets cannot be a manifestation of acidosis since the production of acidosis may lead to an increased mineral retention.

The author desires to thank the Medical Research Council for a personal grant.

#### Discussion:

Prof. C. NOEGGERATH, Freiburg i/Br.

Die Mitteilungen von MORRIS sowie WORINGER bestätigen die Versuche von NITSCHKE und MEYER zu HÖRSTE vollkommen. Somit haben wir soeben einer Beerdigung I. Klasse der Alkalosetheorie der Spasmophilie beigewohnt; das Gleiche liesse sich auch auf Grund der Veröffentlichungen von NITSCHKE und MEYER zu HÖRSTE für die Acidose-theorie der Rachitis nachweisen. Trotzdem wäre es unrecht, wenn man jetzt die Arbeiten derer herabsetzen wollte, die diese Betrachtungsweise der vorerwähnten Krankheiten eingeführt haben. Wir denken in erster Linie an FREUDENBERG und seine Mitarbeiter; denn ihre Versuche haben bekanntlich — wenn auch auf Umwegen, wie wir jetzt wissen — doch zu sehr beachtlichen neuen Erkenntnissen geführt: beispielsweise zur Feststellung der Tatsache von der Verminderung der Oxidationsvorgänge bei der menschlichen Rachitis und Spasmophilie durch NITSCHKE und seine Mitarbeiter.

Dr. A. NITSCHKE, Freiburg in Br.

Untersuchungen der Gesamtmineralien des Blutserums bei unkomplizierter Rachitis und Tetanie durch NITSCHKE und MEYER zu

HÖRSTE ergaben, wenn am gleichen Patienten während der Erkrankung und nach ihrer Heilung das Serum analysiert wurde

1) für Rachitis entweder organische Acidose oder anorganische (Cl) Acidose oder keine Veränderung des Säurebasengleichgewichts,

2) für Tetanie entweder organische Acidose oder keine Veränderung des Säurebasengleichgewichts. Niemals waren die Werte so, wie man sie bei der Hyperventilationsalkalose hätte erwarten müssen.

Darnach erscheint es unwahrscheinlich, dass der Veränderung des Säurebasengleichgewichtes überhaupt eine entscheidende Rolle in der Genese von Rachitis oder Tetanie zu kommt.

Dr. P. WORINGER, Strasbourg.

Veillez me permettre de résumer ici quelques observations que nous avons faites et qui confirment absolument ce que viennent de dire M. MORRIS et M. NITSCHKE. Il y a plusieurs années, nous avons étudié chez des sujets normaux, rachitiques et spasmophiles l'effet de l'ingestion de phosphate alcalin ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) sur les minéraux du sang. Voici ce que nous avons constaté: chez le nourrisson sain l'administration de phosphate par voie buccale n'entraîne pas de variations importantes des taux du calcium et du phosphate sanguins. Ces taux sont remarquablement constants et se maintiennent à leur niveau normal avec une extrême tenacité.

Il n'en est pas de même chez les enfants rachitiques. Si au début de l'expérience le taux du calcium a été trouvé normal et celui du phosphate abaissé, comme cela est généralement le cas, on constate qu'à la suite de l'ingestion de phosphate, la phosphatémie s'élève considérablement pour souvent dépasser le taux normal, et qu'en même temps le taux du calcium baisse sensiblement. Si l'administration de phosphate est poursuivie suffisamment longtemps, l'hypocalcémie est parfois très prononcée, et alors des symptômes de spasmophilie (signe du facial, parfois même des convulsions) peuvent faire leur apparition chez des sujets qui auparavant avaient été exempts de toute manifestation nerveuse.

Chez l'enfant spasmophile qui présente déjà une calcémie inférieure à la normale et une phosphatémie normale ou élevée, l'ingestion de phosphate augmente encore le déséquilibre en abaissant davantage le taux du calcium sanguin et en augmentant celui du phosphore.

Ce qui caractérise, par conséquent, autant le sujet rachitique que spasmophile c'est l'instabilité de l'équilibre minéral du sang, l'organisme est devenu incapable de maintenir la relation et les taux normaux des ions calcium et phosphate dans le milieu intérieur. Ce trouble de la régulation ne se manifeste, du reste, pas seulement après administration de phosphate, il apparaît aussi lorsqu'on donne du chlorure d'ammonium. Dans ce cas on voit le taux du calcium monter et celui du phosphate



s'abaisser. Il est curieux de voir que ces deux ions subissent presque toujours des variations dans des sens opposés.

Pour ce qui en est de l'existence d'une alcalose dans la spasmophilie, nous l'avons beaucoup recherchée sans jamais la rencontrer. Le pH sanguin des enfants spasmophiles a toujours été trouvé normal; leur réserve alcaline est généralement un peu abaissée, indiquant une légère acidose, tout à fait analogue à celle qu'on observe habituellement dans le rachitisme, elle se relève progressivement sous l'influence du traitement par les rayons ultra-violet.

Ici nous voudrions rompre une lance en faveur de la thérapeutique de la spasmophilie par les irradiations à la lampe de quartz. Ce procédé a été rejeté avec énergie par certains auteurs allemands qui lui attribuent des exacerbations de la maladie avec poussées convulsives. Or, nous traitons couramment, depuis des années, nos enfants spasmophiles par les rayons ultra-violet sans avoir observé d'accidents. Nous constatons que les symptômes disparaissent au moins aussi rapidement qu'avec l'administration d'ergostérine irradiée. La spasmophilie est justiciable, à notre avis, du traitement par les rayons ultra-violet au même titre que le rachitisme.

Dr. H. BAAR, Vienna.

Vor mehreren Jahren haben wir den Einfluss verschiedener Ionen auf die galvanische Erregbarkeit studiert und eine Beziehung zur Stellung in den HOFMEISTER'schen Reihen gefunden. Die entuellenden Ionen wirken auf die Erregbarkeit herabsetzend, die quellungsfördernden entgegengesetzt. Dadurch kamen wir zur Therapie der Tetanie mit Diuretica, speziell mit dem Theocin. In neueren unveröffentlichten Untersuchungen fanden wir, dass unter dem Einfluss des Theocins beim Tetaniker, weniger beim Rachitiker ohne Tetanie, der Calciumspiegel steigt, der Phosphorspiegel sinkt, während beim gesunden Säugling beide unbeeinflusst bleiben. Es zeigt sich wieder die von Herrn WÖRINGER besprochene Labilität des Salzstoffwechsels bei Tetanie und Rachitis.

Dr. P. DRUCKER, Copenhagen.

I only wish to say that I agree with Dr. MORRIS and Dr. NITSCHKE in their opinion about alkalosis and infantile tetany. Seven years ago in a monograph (*Acta paediatrica*) on infantile tetany I gave the normal values of pH and  $\text{BHCO}_3$  in childhood and those in infantile tetany. I found a normal pH and a low  $\text{BHCO}_3$ . It is a compensated acidosis. In Germany GYÖRGY and his co-workers still agree that infantile tetany is caused by an alkalosis, but in my opinion they are wrong. In infantile tetany an alkalosis is not to be found.

H: 4.

**L'élément spasmophile dans l'asthme infantile.**

Par G. DREYFUS-SÉE, Paris.

A plusieurs reprises nous avons insisté sur l'importance de la spasmophilie dans l'asthme infantile. Chez un enfant présentant un terrain humoral, endocrinien allergique, l'orientation vers l'asthme nous paraît déterminée par l'association du facteur nerveux spasmophile.

Dans 10 cas d'asthme infantile observés récemment nous avons recherché cliniquement les signes de spasmophilie.

Chez 3 d'entre eux, nous n'avons pas pu les mettre en évidence, mais par contre ces enfants présentaient des troubles pathologiques associés, ne permettant pas de les classer parmi les asthmes essentiels habituels de l'enfance.

Denise C. 2 ans 1 mois. Crises d'asthme avec sédation incomplète, toux persiste avec expectoration. Signes radiologiques et cliniques de dilatation bronchique.

Jean H. 2 ans. Asthme et coryza avec lésions de rhinite hérédosyphilitique.

Georges R. 9 ans. Asthme et rhinite hypertrophique.

Chez les 7 autres enfants nous trouvons des symptômes de spasmophilie.

André D. 4 ans. Asthme depuis l'âge de 2 ans. Crises de terreur nocturne, signe de Chvostek en éclair.

Jacques P. 8 ans. Asthme depuis l'âge de 5 ans. Une crise de convulsions à l'occasion d'un accès fébrile à 6 ans.

Monique G. 15 mois. Asthme, apnée au cours des crises, signe de Chvostek en éclair.

Marcel K. 7 ans. Nervosité, terreurs nocturnes, sommeil agité, crises d'asthme depuis un an.

Janine R. 3 ans. Asthme depuis 15 mois. Signes de rachitisme, apnée au cours des crises, signe de Chvostek en éclair irradiant du côté opposé.

Étienne B. 4 ans. Terreurs nocturnes, crises de colères, signe de Chvostek. Asthme depuis 1 an.

Jean-Pierre F. 5 ans. Asthme. Terreurs nocturnes, mictions fréquentes et impérieuses diurnes et nocturnes sans énurésis, signe de Chvostek.

Ces diverses observations nous paraissent donc confirmer la fréquence en clinique de l'élément spasmophile chez les jeunes asthmatiques.

II: 5.

### **Treatment of Heine-Medin-disease by ultravirus.**

By Dr. **BARLA-SZABÓ JENŐ**, Pécs, Hungary;

Assistant-professor at the Clinics for Children.

In the pathology of the filterable viruses there is to be found an especially important question which has not been taken into merited consideration until now: the reciprocal effect between some filtrable viruses. As GILDEMEISTER and HERZBERG, ZURUK-ZOGLU maintain, such effect can be proved between herpes and small-pox as a hare immune against herpes shows immunity against small-pox-virus, too, to a certain extent. Such a reciprocal effect had been shown between the small-pox and rabies by BUSSON. On the other side NICOLAU and LEVADITI have found antagonism between contagious epithelioma, BRIDE and DONATIEN between agalactia contagiosa and chickenpox.

This reciprocal effect between two filterable viruses could not yet be applied to therapeutic purpose as a healing principle. To be sure, THOMASSI made use of filterable virus for therapeutic purpose, but not in case of illness produced by filterable virus: he applied it in cases of spirochetal nerve affections, where he introduced the treatment as for rabies.

It could be regarded a practical realization of the ultra-virus treatment of the Heine-Medin disease with such a filterable virus, the attacking point of which is conformable to that of Heine-Medin, at least it stands pathogenetically and histologically near it, in clinical form in opposition to it. It is the lyssa-virus which meets this demand.

Thus reflecting on the subject I tried rabies vaccinations first on the occasion of a poliomyelitis epidemic in 1932, at

Szeged, and continued the treatment at our clinics as sporadic cases occurred. I made the cure conformably to the Högyes-proceeding with the same dosage and in the same way as it is customary to do in the Pasteur-Institute of Budapest in case of preventive vaccinations against rabies. I gave the vaccinations on the first 5 days every day, on the further 5 occasions every second day. I chose the Högyes dilutio-proceeding especially for the reason, because I make the readiness of the nervous system for inflammation impalpable — as it is known — by the Högyes-treatment as commencing minimal brain and virus quantity and with only gradually progressing doses. I express my heartfelt thanks to the director of the Pasteur-Institute, Mr. Dr. AJTÓS chief physician, for he has been so kind as to place the rabies-brain at my disposal.

In this way I treated 27 Heine-Medin patients and there were among the 27 cases subacute 17, acute 10.

I. *Subacute cases*: of the 17 I begun the rabies-vaccinations only on 3 to 6 weeks after the appearance of the lameness. Indeed, it is the observation of the 17 patients which constitutes the important part of my material, with whom a stationary state remained after an eventual commencing-improvement due to the 25—40 cem. convalescent-serum given at the beginning of the disease.

With the 17 subacute cases the forms of the lameness and the result of the treatment were as follows:

Types of lameness	Total	Totally recovered	Much improvement	Little improvement	Total
Monoplegia . . . . .	6	4	2	—	6
Diplegia . . . . .	7	5	1	1	7
Diplegia with trunk lameness . . . . .	3	3	—	—	3
Quadruplegia with trunk lameness . . .	—	—	1	—	1
Total	17	12	4	1	17

The result of the treatment is more demonstratively expressed by the revisal of the recovery-types than by the numerical dates. I observed the following recovery-forms. In four cases

two diplegia and two diplegia with trunk lameness) after a total lameness and deficiency of reflex, on the 6th day of the treatment the patients went pathetically about and after some 5 to 6 days the reflex returned, too. In two to three weeks they had entirely recovered. 2. In seven cases (3 mono-, 3 di-, 1 diplegia and trunk-paralysis) recovery did not take place by such leaps, but gradually during 20 to 25 days. Six of the invalids showed a little change for the better, but during the next 25 to 30 days from among these six cases totally recovered: 1 mono- and 1 diplegia, whilst a little residuum remained with 2 monoplegia and 1 quadruplegia and a pronounced paresis with 1 diplegia.

All these are such types of recovery — especially the described cases in the first and second group — which do not happen after a lameness for 3 to 6 weeks, as a consequence of some other therapeutic interference.

II. *Acute cases:* in the acute period, in the first week of the lameness I begun the rabies treatment with 10 invalids. Over the rabies-vaccinations 10 of the invalids got also 25—40 ccm. convalescent-serum. Making the thing a matter of conscience I could not omit giving convalescent-serum, because the treatment of the rabies-brain was only a preliminary trial.

With all the invalids there was a pronounced lameness combined with absence of reflexes, impossibility for them to move and absence of resistance.

With the 10 acute cases the forms of the lameness and the result of the treatment were as follows:

Types of lameness	Total	Totally recovered	Much improvement	Little improvement	Total
Diplegia . . . . .	4	3	1	—	4
Diplegia with trunk lameness . . . . .	2	2	—	—	2
Diplegia with symptoms of meningitis, difficulty of breathing . . . . .	1	—	1	—	1
Quadruplegia with trunk lameness . . . . .	3	2	1	—	3
Total	10	7	3	—	10

With the more recent cases of lameness there happened on account of the treatment changes of the following kinds of types: 1. Rapid improvement during a few days had been found with 1 diplegia, 1 diplegia connected with trunk-lameness, 1 quadruplegia. All the three invalids totally recovered within 18—20 days. 2. More slowly took place the recovery with 2 diplegia and trunk-lameness, 1 quadruplegia and trunk-lameness. They recovered within 30—35 days. — Little paresis remained with 1 diplegia, 1 with symptoms of meningitis-, diplegia connected with heavy breathing, 1 quadruplegia, trunk-paralysis.

Changes seen with 17 invalids who were for a longer time and single result with such invalids who were only for 4—7 days lamed show such forms of reversions, which had not yet been with any other treatments until now. This is to be meant especially for those cases, where the rapid improvement occurred in the 5—6 weeks of lameness without having applied other treatment such as electricity, massage, strychnine etc. These cases seem to signify, that there often exists only a reversible toxic-effect for weeks after the lameness occurred. The neutralization of the reversible process is the most important component for the effect of rabies-brain treatment and it is this peculiarity which gives the character and newness of the anti-virus treatment. With reference to the essentiality of this oppositional effect we can only suppose now, it may be only an immediate consequence of the biologic-reactive progresses among the toxic-paralysing quality, perhaps the rabies-virus, toxic products of virus and the paralytic nerve-elements.

In order to complete the explanation for this mechanism it is necessary to take into consideration also the effect of the introduced lipid material, which can be partly a specific effect because of its quality of a rabies specific myelotrop, looking at closely, poliotrop, partly not specific therapeutics.

Finally, with the Högyes-treatment we must think also the desensitizing quality of the gradually growing rabies-brain doses to be an important momentum.

These supposed topics of the effect-mechanism of the rabies-brain treatment are questions which must be practically proved.

I think the treatment as it is to be made and perhaps also its principle can be brought to perfection with time. It is also possible that there are important changes to be done in this matter. By the work performed on this little matter I only would fix the ideas regarding the principle of treatment which could be applied also in cases of other illness of nerve-system, e. g. encephalitis and chorea minor.

It was Dr. TÖRÖK GÁBOR chief-physician, who made it possible for me to work out this primary research as he was so kind as to place the invalids of his hospital at my disposal. For his kindness and aid in treatment, I express my heartfelt thanks on this occasion.

H: 6.

### **Über die Behandlung den kindlichen progressiven Muskeldystrophie mit Glykokoll.**

Von Prof. O. BECK, Tübingen.

Es ist Ihnen bekannt, dass in Deutschland im Lauf des letzten Jahres auf eine Anregung des Leipziger physiologischen Chemikers THOMAS hin die Glykokollbehandlung der Dystrophia muskulorum progressiva eingeführt wurde und dass bereits eine ganze Reihe von Erwachsenen und einige Kinder mit progressiver Muskeldystrophie mit Glykokoll behandelt worden sind.

Ich möchte auf die theoretischen Überlegungen, die zu dieser Art der Behandlung geführt haben, hier nicht näher eingehen. Ich möchte mich vielmehr darauf beschränken, an drei Feststellungen zu erinnern, die zum Verständnis meiner Untersuchungen notwendig sind, nämlich:

1. an die Tatsache, dass der Muskeldystrophiker je nach der Schwere der Erkrankung im Gegensatz zum Gesunden eine mehr oder weniger starke Kreatinausscheidung durch den Harn aufweist.

2. an die Feststellung, dass Zufuhr von Glykokoll bei diesen Kranken regelmässig zu einem starken Anstieg der an sich schon

erhöhten Kreatinwerte führt. Diese erhöhten Kreatinwerte verschwinden nach etwa 14 Tagen nach Beginn der Behandlung wieder und fallen auf Werte ab, die denen der glykokollfreien Vorperiode entsprechen oder — noch besser — das Kreatin verschwindet gänzlich aus dem Harn und

3. endlich an die Feststellung, dass mit dieser Angleichung des Stoffwechsels an die Norm regelmässig eine auffallende Besserung des Leidens einhergehen soll.

Ich hatte im Lauf des letzten Jahres an der Tübinger Klinik Gelegenheit, 4 Kinder mit progressiver Muskeldystrophie zu untersuchen. Über die Ergebnisse dieser Stoffwechselversuche möchte ich Ihnen berichten und möchte dabei vor allem zu 3 Fragen Stellung nehmen nämlich:

1. Zur Frage: Findet sich die erwähnte Stoffwechselstörung auch bei Kindern?

2. Wenn sie sich findet, lässt sie sich dann durch Glykokollbehandlung beeinflussen oder der Norm angleichen?

3. Lässt sich bei Kindern dieselbe günstige Beeinflussung des Krankheitszustandes der Muskeldystrophie erzielen, wie sie vom Erwachsenen berichtet worden ist?

Bei den untersuchten 4 Kindern wurde der Stickstoff, das Kreatin und das Kreatinin fortlaufend untersucht. Bezüglich der Ergebnisse verweise ich auf die folgenden graphischen Darstellungen.

I. Im ersten Versuch handelt es sich um einen 9 Jahre alten Jungen. Die oberste Kurve ist die Temperaturkurve, die schwarzen Säulen zeigen die Grösse der täglichen Kreatin- und Kreatininausscheidung in mgr an, die unterste Säulenreihe gibt den Stickstoff in gr. wieder. Die Zeit, während der der Junge mit Glykokoll behandelt wurde, ist durch diese schwarze Linie gekennzeichnet. Der Junge wurde auf eine gemischte Kost mit gleichbleibendem Eiweissgehalt gesetzt und dann in den Versuch genommen.

Das Ergebnis ist folgendes: Man sieht, dass in der — glykokollfreien — Vorperiode die Kreatinausscheidung zunächst eine sehr hohe ist, und dass sie dann allmählich unter dem Einfluss der Umstellung des Stoffwechsels auf den konstanten Eiweiss-



gehalt der Nahrung abfällt und sich auf Werte um 0.4 gr im Tag einstellt.

Dann wird *Glykokoll* gegeben und man erkennt sehr deutlich, wie die Kreatinausscheidung nach wenigen Tagen wieder stark in die Höhe geht und auch einige Tage hochbleibt, wie sie dann aber stark abfällt und wie schliesslich an den beiden letzten Tagen des Versuchs überhaupt kein Keratin mehr durch den Harn ausgeschieden wird. Was die *Kreatininausscheidung* anbetrifft, so zeigt sie ebenfalls eine Erhöhung gegenüber der Vorperiode. Der Gesamtstickstoff des Harns zeigt keine Besonderheiten. Ich brauche deshalb nicht näher darauf eingehen.

Das Ergebnis dieses Versuches ist also das: Es ist gelungen, durch Glykokollzufuhr den Stoffwechsel des Kindes zur Norm zu bringen und die vorliegenden bisherige Erfahrung zu bestätigen.

Was hingegen die *klinischen* Erscheinungen anbetrifft, so war keinerlei Besserung, weder subjectiv noch objectiv, festzustellen. Selbst viele Wochen später, während deren der Junge zu Hause weiter mit Glykokoll behandelt worden war, zeigte sich keinerlei Beeinflussung der Krankheit.

Man könnte nun einwenden, dass dieser Versuch nicht lange genug durchgeführt worden sei. Ich habe deshalb noch einen *zweiten* Jungen mit schwerer M.D. 55 Tage lang untersucht. Das Ergebnis sehen Sie hier aufgezeichnet. Es handelt sich um einen 8 Jahre alten Jungen, der aus einer schwer belasteten Familie stammt und der selbst seit 3 Jahren an schwerer rasch sich verschlimmernder M. Dystrophie erkrankt ist. Er wurde in den Versuch genommen und bekam nach einer 10-tätigen Vorperiode 45 Tage lang je 15 gr Glykokoll täglich.

Wieder sieht man, dass die Kreatinwerte in der glykokollfreien Vorperiode ungefähr gleich hohe sind, d. h. es werden täglich etwa 0.4 gr Kreatin ausgeschieden.

Sobald nun Glykokoll gegeben wird, geht die Kreatinausscheidung rasch in die Höhe und bleibt auch hoch, solange der Junge Glykokoll bekommt. Aus bestimmten Gründen musste die Glykokollverabreichung einige Tage *ausgesetzt* werden und man erkennt nun, dass gleichwohl die Kreatinwerte stark abfallen und

sich auf Werte einstellen, die etwa denen der Vorperiode entsprechen. Sobald *wieder* Glykokoll gegeben wird, gehen die Kreatinwerte wieder hoch, bleiben etwa eine Woche lang hoch und fallen dann wieder ab und zwar zunächst auf Werte, die unter denen der Vorperiode liegen. Schliesslich stellt sich eine konstante, der Vorperiode entsprechende Kreatinurie ein.

Was die Kreatininausscheidung anbetrifft, so zeigt die Kurve ein gewisses gegensätzliches Verhalten zur Kreatinkurve: d. h. wenn viel Kreatin ausgeschieden wird, *sinkt* die Kreatininkurve ab und wenn anderseits wenig Kreatin im Harn erscheint, geht die Kreatininausscheidung in die Höhe.

An diesem Versuch sind 2 Tatsachen bemerkenswert, nämlich einmal die Tatsache, dass im Verlauf eines besonders langen Stoffwechselversuchs die Glykokollverabreichung zunächst typisch zum Anstieg der Kreatinausscheidung führt, aber dann nicht typisch weiter geht, nämlich zum *Abfall*, sondern zu noch höherem Anstieg des Kreatins führt.

Als dann 2. erneut Glykokoll gegeben wird, kommt es erneut zum Anstieg und diesmal dann auch zum Rückgang aber nicht zum völligen Verschwinden sondern nur zum Abfall bis auf die Norm.

Dieser Fall verläuft also anders als der erste. Bemerkenswert ist nun, dass auch bei diesem *zweiten* Kind durch die Glykokollbehandlung keinerlei Besserung der Krankheit erzielt wurde. Im Gegenteil, es trat sogar eine gewisse Verschlechterung ein. Der Junge konnte am Ende der Behandlung wesentlich schlechter treppensteigen, als es anfangs der Fall war.

Ein ganz ähnliches Ergebnis zeigt nun auch der Dritte Versuch. Es handelt sich hier um einen 9 Jahre alten Jungen, der seit einem Jahr krank war und bei der Aufnahme eine typische Muskeldystrophie hatte. Er wurde im ganzen 74 Tage untersucht.

Wieder sieht man, dass eine deutliche Kreatinurie besteht und dass die Kreatinwerte in der Vorperiode wie im letzten Versuch etwa um 0.4 gr herum liegen.

Die hochgradige Steigerung der Kreatinausscheidung am *letzten* Tage der Vorperiode ist dadurch bedingt, dass wir mit dem

Jungen eine *Belastungsprobe* machten, in den wir zur Prüfung seiner Fähigkeit, zugeführtes Kreatin in Kreatinin umzuwandeln, an diesem Tag 1 gr Kreatin gaben. Wie man sieht, wurde es nicht, nicht einmal teilweise, in Kreatinin umgewandelt, sondern als Kreatin quantitativ wieder ausgeschieden.

Dann begann der eigentliche Versuch. Es wird wieder Glykokoll gegeben. Man sieht, dass das Verhalten der Kreatinkurve zunächst ein gesetzmässiges ist, d. h. auch hier kommt es zunächst zu einer starken Erhöhung der Harnkreatinausscheidung. Dann aber, nach etwa 14 Tagen, fällt die Kreatinkurve stark ab und stellt sich wieder gesetzmässig auf Werte ein, die deutlich unter denen der Vorperiode liegen. Es schien also, als ob eine Angleichung des Stoffwechsels an die von früheren Untersuchern gefundene Senkung des Kreatins erfolgte. Es wurde nun weiter Glykokoll gegeben. Die Kreatinausscheidung bleibt nun aber nicht wie man erwarten sollte, *niedrig*, oder sinkt noch weiter ab, sondern sie steigt ein *zweitesmal* auf sehr hohe Werte an.

Wieder musste einige Tage mit der Glykokollbehandlung ausgesetzt werden und wieder sieht man, genau wie im vorigen Versuch, damit ein erneutes Absinken der Kreatinausscheidung Hand in Hand gehen. Sobald nun wieder erneut Glykokoll gegeben wird, geht die Kreatinausfuhr zum drittenmal in die Höhe, fällt dann nach etwa 14 Tagen erneut ab und bleibt nun niedrig, der Vorperiode entsprechend.

Also: auch in diesem Versuch konnte die Kreatinurie trotz wochenlanger Behandlung mit Glykokoll nicht zum Verschwinden gebracht werden. Es wurde vielmehr nur erreicht, dass schliesslich wieder Kreatinmengen ausgeschieden wurden, die denen der Vorperiode entsprachen.

Das wichtigste Ergebnis dieses Versuches ist die Feststellung, dass eine durch langfristige Glykokollbehandlung erreichte Senkung der Kreatinausscheidung unter die Anfangswerte nicht dauernd zu bestehen braucht, sondern dass sie während der Behandlung wieder ins Gegenteil, nämlich in eine starke Erhöhung der Kreatinausfuhr umschlagen kann.

Auch bei diesem Jungen war keinerlei Besserung der klinischen Symptome festzustellen. Er wurde zu Hause noch einige

Wochen mit Glykokoll behandelt — ebenfalls ohne jeden sichtbaren Erfolg.

Und schliesslich noch ein vierter Versuch, der wieder einen andern Verlauf der Stoffwechselvorgänge zeigt. Es handelt sich um einen 7 Jahre alten Jungen, der ebenfalls eine schwere Muskeldystrophie hatte. Dieser Versuch dauerte im ganzen 44 Tage, davon 31 Tage mit Glykokoll.

Bemerkenswert ist zunächst wieder die schon im Vorversuch bestehende, sich in allen Fällen findende Kreatinurie. Auch bei diesem Jungen wurde am Ende der Vorperiode eine Kreatinbelastung vorgenommen, um festzustellen, ob durch eine — lange Zeit durchgeführte — Behandlung mit Glykokoll nicht eine Besserung der Kreatinverwertung sich einstellt. Das Ergebnis dieser Kreatinbelastung ist, wie Sie hier sehen, das, dass das zugeführte Kreatin quantitativ wieder als Kreatin ausgeschieden und nicht in Kreatinin umgewandelt wurde.

Es wurde nunmehr wieder Glykokoll gegeben und zwar zunächst 15, später 20 gr täglich. Dieser Versuch hat, wie schon erwähnt, wieder etwas besonderes. Man sieht, dass die Kreatinausscheidung auf die Glykokollzufuhr etwas in die Höhe geht, aber sehr langsam, so, dass jener starke Anstieg, wie er in den letzten Versuchen festzustellen war, zunächst gar nicht zu erkennen ist. Erst nach 14tägiger Glykokollbehandlung tritt eine stärkere Erhöhung der Kreatinwerte ein. Diese dauert aber nur wenige Tage, dann sinkt das Harnkreatin von ganz allein und trotz hoher Glykokollzufuhr wieder ab und stellt sich auf Werte ein, die etwa denen der Vorperiode entsprechen, bzw. nur wenig über denselben liegen.

Am Ende des Versuches wurde eine erneute Kreatinbelastung vorgenommen. Man sieht, dass das zugeführte Kreatin auch diesmal, wieder, genau wie zu Beginn des Versuches quantitativ wieder ausgeschieden wird. Die Glykokollbehandlung hat also nicht, wie man eigentlich hätte erwarten sollen, zu einer Besserung der Kreatinverwertung geführt. Irgendeine Besserung der Muskelfunktion ist also auch in dieser Beziehung nicht zu bemerken.

Ich darf hier noch erwähnen, dass ich bei diesem Jungen aus gewissen Überlegungen heraus, auf die ich hier nicht näher ein-

gehen möchte, auch den Milchsäurespiegel des Blutes und dessen Beeinflussung durch Adrenalin untersucht habe.

Es ist ja bekannt, dass der gesunde Mensch auf Einspritzung von Adrenalin hin mit einer deutlichen Erhöhung der Blutmilchsäure antwortet, die im allgemeinen nach 90 Minuten wieder zur Norm abfällt. Man weiss auch, dass dieser Anstieg dann ausbleibt, wenn der Muskel an Glykogen verarmt oder sonst in seiner Funktion gestört ist. Der gesunde Mensch zeigt einen Verlauf auf Adrenalin, wie die linke Kurve. Der Dystrophiker wie die rechte. Die rechte Kurve stammt von dem letzten Versuch und zwar vom 25. Tag nach Beginn der Glykokollbehandlung. Man sieht, dass auch diese Funktionsprüfung nichts von einer Annäherung an den Gesunden erkennen lässt.

Fasse ich die Ergebnisse dieses letzten Versuchs zusammen, so ergab er folgendes:

1. Auch bei diesem Kind ist es nicht gelungen, durch eine wochenlang durchgeführte Behandlung mit Glykokoll den Kreatinstoffwechsel der Norm anzugleichen;
2. ist zu betonen dass die Verwertung zugeführten Kreatins unter der Behandlung mit Glykokoll sich nicht gebessert hat;
3. liess auch der Adrenalin-Milchsäureversuch keine Besserung erkennen und
4. ist noch zu sagen, dass die Krankheit selbst klinisch auch bei diesem Kind in keiner Weise nennenswert gebessert wurde.

M.D. u. H. Dies sind die Versuche, die ich glaubte Ihnen mitteilen zu dürfen. Ihre Ergebnisse sind dadurch bemerkenswert, dass sie von den bisher mitgeteilten zum Teil abweichen. Und da die bisher mitgeteilten Ergebnisse fast ausnahmslos vom Erwachsenen stammen, so darf ich vielleicht der Vermutung Ausdruck verleihen, dass Kinder sich anders verhalten als Erwachsene.

Insofern zwar findet sich eine Übereinstimmung, als Glykokollgabe zu einer Erhöhung der Kreatinausscheidung führt. Aber der *Verlauf* dieser erhöhten Ausscheidung ist kein gesetzmässiger.

Ebensowenig kommt es beim Kind zu der beim Erwachsenen beobachteten Senkung oder gar zum Verschwinden des Kreatins. Wie Fall 1 zeigt ist das *möglich*, aber die andern Fälle zeigen, dass viel öfter dieses Verschwinden des Kreatins *nicht* eintritt.

Das Bedauerlichste ist aber, dass von der angeblich bei Erwachsenen eintretenden *klinischen Besserung* bei Kindern *nichts* zu bemerken ist.

#### Discussion:

Dr. PAUL V. KISS, Budapest.

Ich habe einen Fall beobachtet, welcher in jeder Beziehung das klinische Bild einer progressiven spinalen Atrophie der Muskeln aufwies. Das Kind konnte durch wiederholte Röntgenbestrahlung des Rückenmarks völlig geheilt werden. Daraus schliesse ich, dass es unter den verschiedenen Typen der Atrophia musculorum progr. auch solche gibt, die durch Röntgenbehandlung beeinflussbar zu sein scheinen.

Ich möchte sehr empfehlen bei jedem Fall der progressiven Muskelatrophie einen Versuch mit Röntgenbestrahlung anzustellen.

Dr. G. FANCONI, Zürich, bestätigt die klinischen Misserfolge in einem Falle von progressiver Muskeldystrophie trotz  $\frac{3}{4}$ -jähriger Darreichung von Glykokoll.

Dr. H. BAAR, Vienna.

Die interessanten Untersuchungen von THOMAS veranlassten uns auch die Glykokollbehandlung der progressiven Muskeldystrophie zu studieren. Bei der Sonderstellung des Kindes bezüglich des Kreatinstoffwechsels musste auch der Einfluss des Glykokolls auf den Kreatinstoffwechsel beim Gesunden studiert werden. Es zeigte sich, dass das gesunde Kind diesbezüglich eine Mittelstellung zwischen dem gesunden Erwachsenen und dem an progressiver Muskelatrophie erkrankten einnimmt. Bei der progressiven Muskelatrophie konnte das Auftreten und nachherige Verschwinden des Extrakreatins bestätigt werden. Der klinische Erfolg blieb weit hinter den Erwartungen zurück. Eine gewisse Besserung kann aber nicht geleugnet werden.

H: 7.

## **Encephalopathien bei Stoffwechselerkrankungen der Kinder.**

Von A. ECKSTEIN, Düsseldorf.

Bei einer Reihe von schweren Stoffwechselerkrankungen im Kindesalter ist die Beteiligung des Zentralnervensystems dem Kliniker geläufig. Es sei hier beispielsweise an das Coma uræmicum oder diabeticum erinnert. Dagegen herrscht wenig Klarheit über die anatomischen Unterlagen dieser Störungen. Die histologischen Untersuchungen zeigen mit geringen Ausnahmen Erscheinungen, die im allgemeinen durch die Schädigung des Kreislaufes bedingt sind.

Eine Sonderstellung nimmt der Icterus neonatorum ein. Hier findet man in einzelnen Fällen den bekannten Kernikterus, der eine spezifische Affinität des gelben Farbstoffes zu den Kernen aufweist. Es besteht jedoch keine bestimmte Gesetzmässigkeit zwischen der Schwere des Ikterus und der Intensität der Kernverfärbung. So gibt es Fälle mit verhältnismässig leichtem Ikterus neonatorum, die eine intensive Kernfärbung zeigen und umgekehrt in schweren Fällen von Ikterus neonatorum keinerlei Kernfärbung. Während der Ikterus neonatorum im allgemeinen nur vorübergehende und rasch wieder abklingende Erscheinungen von Seiten des Zentralnervensystems, in erster Linie eine vermehrte Schläfrigkeit und dadurch bedingt eine Trinkschwäche auslöst, so gibt es andererseits, z. B. bei dem familiären congenitalen Ikterus, Fälle, die noch während der Neugeborenenperiode zum Tode führen. Nur selten gelingt es, derartige Fälle über diese Periode weg am Leben zu erhalten. Über das Schicksal derartiger Kinder ist nur wenig bekannt. Wir hatten nun Gelegenheit, einen derartigen Patienten zu beobachten, bei dem in der ersten Zeit nach Überstehen des Ikterus eine auffallende Hypotonie bestand, die in der Mitte des zweiten Lebensjahres in eine Muskelrigidität überging. Es bestand dabei trotz knapper Ernährung eine gewisse Fettsucht, ferner Neigung zum Schwitzen, sodass das klinische Bild eine Ähnlichkeit mit einem Parkinsonismus zeigte.



Abb. 1. Agnes Th., 11 Jahre. Encephalopathie nach Coma diabeticum. 27. Krankheitstag.

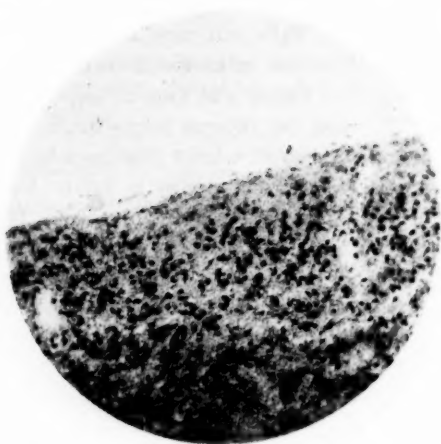


Abb. 2. Grosshirnrinde bei stärkerer Vergrößerung. Verfettete Ganglienzellen und Fettkörnchenzellen.





Abb. 3. Nach Überstehen des Ikterus Fettsucht und starkes Schwitzen.

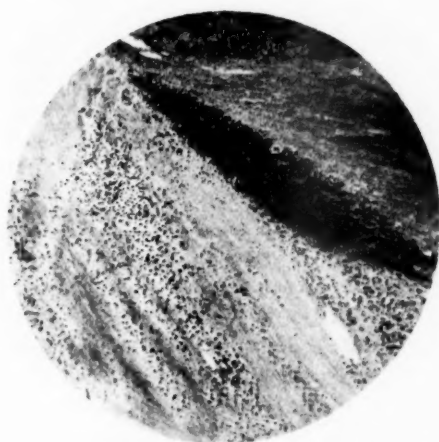


Abb. 4. Corpus Luysii bei Färbung mit Haematoxylin-Sudan III. Vergr. 55fach. Die verfetteten Partien dunkel gefärbt.

Bei einem weiteren Falle von Ikterus gravis mit einem entsprechenden klinischen Befund (sehr starke Muskelrigidität, starkes Schwitzen), den ich Herrn Dr. BURGHARD verdanke und der im 5. Monat an einer interkurrenten Penumonie zu Grunde ging, trat schon nach einigen Wochen das typische Bild des Parkinsonismus auf. Die Präparate, die ich Herrn Professor Dr. SCHLEUSING verdanke, zeigen nun einen ausserordentlich charakteristischen Befund. Es zeigten sich nämlich schwere Veränderungen

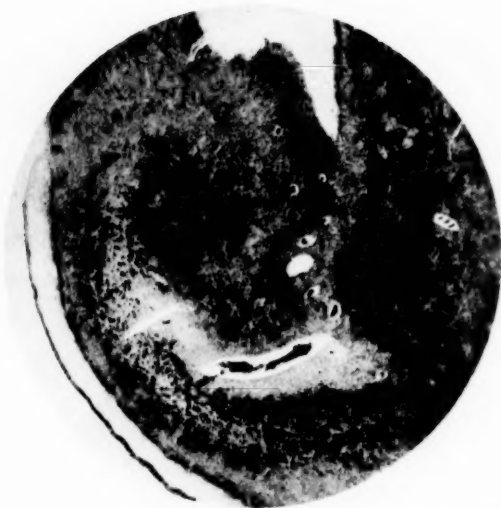


Abb. 5. Ammonshorn bei Färbung mit Haematoxylin-Sudan III. Vergr. 15fach. Die verfetteten Partien sind dunkel gefärbt.

der Ganglienzellen in den Kernen der Hirnbasis, vor allem im Ammonshorn und im Corpus Luysii. Ausserdem bestand eine starke Fettkörnchenzellbildung und Gliawucherung. Die einzelnen Kerne zeigten in wechselndem Grade dieselben Veränderungen. Die histologischen Befunde entsprechen also, wenn man sie anatomisch beurteilen wollte, einer Encephalitis, die aber bei Berücksichtigung des klinischen Befundes und ihrer Lokalisation als die Folgen des Ikterus gravis aufzufassen ist und damit in das Gebiet der toxischen Encephalitis oder besser Encephalopathie einzureihen ist, wie sie ja auch bei anderen Vergiftungen im Säuglingsalter schon beschrieben wurde. Es ist ohne weiteres verständlich, dass infolge der spezifischen Lokalisation des Ikterustoxins im Kerngebiete nach Überstehen der akuten Erscheinungen das klinische Bild des Parkinsonismus sich entwickeln kann.

Für die Beurteilung der Schädigung des Zentralnervensystems durch abnorme Stoffwechselprodukte gilt offenbar dieselbe Elektivität bestimmter Hirnpartien, wie sie von der Wirkung

bestimmter Gifte oder Pharmaka her bekannt ist. In diesem Zusammenhang erscheint mir eine weitere Beobachtung von Bedeutung, die wir bei einem 12jährigen Mädchen anstellen konnten, das im Coma diabeticum eingeliefert wurde. Die Patientin war bei ihrer Einlieferung in die Klinik bereits 3 Tage in einem schweren Coma, ohne bisher antidiabetisch behandelt worden zu sein. Im Urin waren 9.2 % Zucker sowie reichlich Ketonkörper. Die Patientin wurde mit hohen Dosen Insulin und gleichzeitig mit intravenösen Traubenzuckerinjektionen behandelt. Der Blutzucker betrug 576 mg%. Am folgenden Tage gingen die bedrohlichen Erscheinungen zurück und das Kind reagierte vorübergehend auf Anruf. Obwohl unter der Insulinbehandlung die Ketonkörper- und Zuckerausscheidung zurückging und der Blutzucker wieder normale Werte aufwies, nahm die Benommenheit wieder nach wenigen Stunden zu. Es traten weiterhin Krämpfe auf, Babinski wurde bds. positiv. Dieser Zustand blieb unverändert. In den nächsten Tagen entwickelten sich dann bei unveränderter schwerer Benommenheit automatische und impulsive Bewegungen, die in unveränderter Stärke bis zu dem nach 10 Wochen erfolgenden Tode anhielten. Die Patientin machte während dieser Zeit den Eindruck eines grosshirnlosen Individuums. Unsere klinische Diagnose war: Weitgehende Zerstörung des Grosshirns durch Stoffwechselprodukte infolge des Coma diabeticum. Die Sektion ergab einen entsprechenden Befund. Schon makroskopisch fiel eine starke Atrophie der Grosshirnrinde auf. Die histologischen Präparate, die ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. SCHLEUSING verdanke, zeigten eine weitgehende Nekrose der gesamten Grosshirnrinde und gleiche Veränderungen im Ammonshorn. Es handelte sich dabei um schwere Ganglienzellverfettungen, Ganglienzellnekrosen und ausgedehnte Fettkörnchenzellbildung, sowie um eine entsprechend starke Fettresorption in den anliegenden Gefässen.

Wir sehen also auch hier eine elektive Schädigung bestimmter Partien des Grosshirns, ausgelöst durch toxisch wirkende Stoffwechselprodukte im Verlaufe eines lange anhaltenden und zu spät behandelten Coma diabeticum. Ähnliche Befunde sind m. W. bisher noch nicht mitgeteilt.

**Discussion:**

Dr. P. WORINGER, Strasbourg.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans la maladie de Gaucher des lésions cérébrales tout à fait analogues à celles rapportées par M. ECKSTEIN. La maladie de Gaucher fait partie, comme on sait, avec la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Schüller-Christian, d'un groupe d'affections encore mal connues, caractérisées par un trouble du métabolisme des lipides et dans lesquelles certaines substances que l'organisme n'arrive pas à dégrader ou à éliminer sont déposées dans les cellules réticulo-endothéliales. La maladie de Gaucher du nourisson, dont nous avons pu observer cinq cas dans une famille, s'accompagne, contrairement à celle de l'adulte, toujours de symptômes nerveux très marqués. Les enfants présentent de la rigidité spasmodique, de l'opisthotonos, du strabisme, de l'arriération mentale, qui vont en s'accroissant progressivement et qui aboutissent à un état de décérébration complète; généralement ils succombent dans le marasme au cours de la première année. On trouve à l'autopsie une dégénérescence des cellules de la substance grise du cerveau aussi bien de la corticalité que des noyaux de la base. Les lésions ressemblent beaucoup à celles qui ont été décrites pour la maladie de Tay-Sachs.

H: 8.

**Experimentelle Untersuchungen über die Varicellen-encephalopathie.**

Von A. ECKSTEIN, Düsseldorf

Mit der zunehmenden Kenntnis der Erkrankungen des Zentralnervensystems, die sich auf dem Boden exanthematischer Infektionskrankheiten entwickeln, kommt auch das klinische Bild der sog. Varicellenencephalitis häufiger zur Beobachtung. Die klinischen Erscheinungsformen sind vielseitig, sodass man von meningitischen und encephalitischen Formen sprechen kann, wobei auch die letzteren erhebliche Abweichungen von einander zeigen. Die Incubationszeit schwankt zwischen 5 und 15 Tagen. Nur in einem Punkt scheint die Varicellenencephalitis in ihren verschiedenartigen Erscheinungen etwas Gemeinsames zu haben, dass sie nämlich fast stets in Heilung übergeht. Sektionsbefunde

über dieses Krankheitsbild sind daher nur selten, eine ausführliche Beschreibung eines derartigen Falles verdanken wir VAN BOGAERT und dieser Fall nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als er ein eigenartiges pathologisch-anatomisches Bild liefert, das sich von den übrigen Encephalitisformen in vieler Hinsicht unterscheidet und eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bild der multiplen Sklerose bietet. Man findet nämlich neben den perivaskulären Veränderungen in der weissen Substanz vor allem eigenartige Entmarkungszonen, die fast ausschliesslich in der weissen Substanz sind und u. a. auch in der Nähe der Kerne und des Kleinhirns sich lokalisieren. Auch im Rückenmark finden sich Infiltrate. Im Gegensatz zur multiplen Sklerose sind auch die Achsenzylinder zerstört. Bei der Seltenheit dieses einen Falles darf man trotz der charakteristischen Veränderungen nicht ohne weiteres annehmen, dass in jedem Fall von Varicellenencephalitis ein entsprechender Befund vorhanden ist. Die histologische Untersuchung eines weiteren Falles von ZIMMERMANN und YANNET ergaben in der Tat gewisse andere Erscheinungen, in erster Linie perivaskuläre Markzerstörung, dagegen keine perivaskulären Gliawucherungen. Der letztere Fall kam innerhalb weniger Stunden ad exitum und wird als hypertoxische Form aufgefasst, während der Fall von VAN BOGAERT erst nach 16 Tagen starb. Es ist daher verständlich, dass die histologischen Befunde nicht einheitlich sind.

Wir selbst hatten Gelegenheit, in den letzten Jahren mehrere Fälle von Varicellenencephalitis zu beobachten, die alle wieder ausheilten. Ich habe nun versucht, auf experimentellem Wege bei Affen (*Macacus rhesus*) eine Varicellenencephalitis auszulösen. In der ersten Versuchsserie habe ich den Inhalt von Varicellenpusteln intracerebral auf Affen übertragen. Die bakteriologische Kontrolle des Pustelinhalts ergab Sterilität. Sämtliche 8 Tiere zeigten mehr oder weniger starke Störungen des Wohlbefindens. Die Tiere wurden nach 20 Tagen getötet. Die histologische Untersuchung der Gehirne zeigte ein uncharakteristisches Verhalten, vor allem keinerlei Entmarkungsherde. In einer zweiten Versuchsserie ging ich von der Überlegung aus, dass gelegentlich von Herpes zoster aus Varicellen übertragen werden.

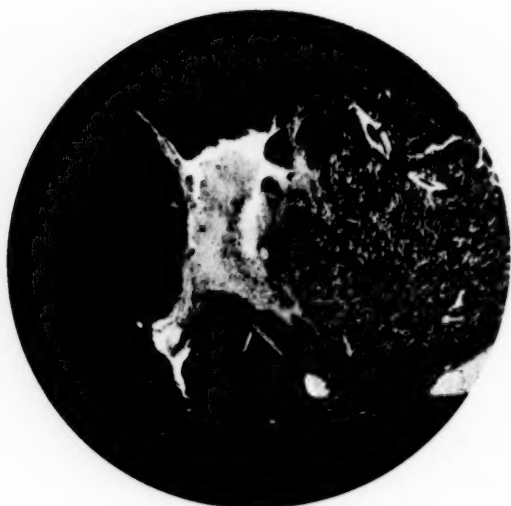


Abb. 1. Entmarkungsherd in der inneren Kapsel. Affe Mucki.



Abb. 2. Entmarkungsherd Hinterstrang. Affe Mucki.



Abb. 3. Gliawucherung in den Pyramiden-Seitenstrangbahn. Affe Mucki.



Abb. 4. Entmarkungsherd neben der Olive links. Affe 347 Markscheidenfärbung nach Spielmeier.

Ich habe daher den Blaseninhalt von einem frischen Fall von Herpes zoster am 1. Tag einem Affen intracerebral injiziert, ebenso einen weiteren Affen am 2. Tag und aus demselben Pustelinhalt am 3. Tage einen weiteren Affen, nachdem das Impfmaterial 24 Stunden im Eisschrank gestanden hatte. Auch hier war das Impfmaterial kulturell steril, ausserdem verlief der

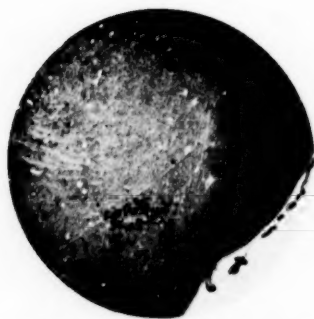


Abb. 5. Entmarkungsherd neben der Olive links. Affe 347. Sudanfärbung. (Derselbe Schnitt wie Abb. 4.)



Abb. 6. Markscheidenherd Parietallappen rechts. Affe 372. Markscheidenfärbung nach Spielmeier.

Kornealversuch am Kaninchen zur Abgrenzung gegen Herpes febrilis negativ. Von dem an Herpes zoster erkrankten Kinde wurde eine Übertragung auf ein weiteres Kind beobachtet, das 18 Tage später an typischen Varicellen erkrankte.

Die 3 geimpften Tiere erkrankten am 15. bzw. 16. Tage unter den Erscheinungen von Gleichgewichtsstörungen. Krämpfe





Abb. 7 Entmarkungsherd Parietallappen rechts. Affe 372. Sudanfärbung.  
(Derselbe Schnitt wie Abb. 6.)

oder Lähmungen bestanden nicht. Die Tiere wurden am 26., 34. und 36. Tage nach der Impfung getötet. Die histologische Untersuchung ergab nun bei allen 3 Tieren ein einheitliches Bild und zwar ebenfalls Entmarkungen. Hier muss noch erwähnt werden, dass die Markscheidenfärbung von SPIELMEYER nur beweisend ist, wenn bei der Fettfärbung ein entsprechender Befund zu erheben ist, da eine Entmarkung auch durch Artefacte vorgetäuscht werden kann. In meinen Präparaten entsprachen sich die beiden Färbungen. Die Nervenfibrillen sind im Bereich der Zerstörungsherde gelichtet, an einzelnen Stellen auch zerstört. In allen Präparaten finden sich auch Infiltrate. An einzelnen Stellen sieht man grössere Erweichungsherde, die fettführende Körnchenzellen in grossen Mengen zeigen. Ähnliche Krankheitsbilder sind bisher bei Spontanerkrankungen von Affen nicht bekannt und auch die klinischen Erscheinungen weisen ebenso wie die Einheitlichkeit der Befunde bei allen 3 Tieren auf eine gemeinsame Noxe hin.

Endlich habe ich in einem weiteren Fall ebenfalls von einem Kinde mit Herpes zoster eine intracerebrale Übertragung auf einen Affen vorgenommen und ich kam dort zu ähnlichen Ergebnissen. Von diesem Patienten aus erfolgte keine Übertragung von Varicellen. Das Tier erkrankte am 7. Tage nach der Injek-

tion. Es entwickelte sich eine zunehmende Parese der hinteren Extremitäten. Am 31. Tage wurde das Tier getötet. Hier fanden wir nun eine typische nichteitrigte Encephalomyelitis, die in erster Linie die Medulla oblongata und das Rückenmark sowie Teile der inneren Kapsel und des Striatums befiel. Es kam dabei zu charakteristischen Gliawucherungen, ferner zu einer sekundären Degeneration der Pyramidenbahn, die wahrscheinlich von dem Herde in der inneren Kapsel ausging. Dieser Herd ist nicht mit der Injektionsstelle identisch. Herr Professor SPIELMEYER von der Deutschen Forschungsanstalt in München hatte die Freundlichkeit meine Präparate zu kontrollieren und meine histologischen Befunde zu bestätigen.

Meine experimentellen Untersuchungen zeigen, dass durch die intracerebrale Überimpfung von Varicelleninhalt das Bild der Varicellenencephalitis beim Affen nicht ausgelöst werden kann. Andererseits war es möglich, durch die Übertragung des Blaseninhaltes von Herpes zoster, dessen enge Beziehungen zu den Varicellen auch in meinen Beobachtungen nachweisbar waren, beim Affen das Bild einer Encephalomyelitis auszulösen, das klinisch und histologisch eine gewisse Ähnlichkeit mit den Befunden am Menschen zeigt. Es darf vielleicht dabei der Schluss gezogen werden, dass bei der Entstehung mancher Formen des Herpes zoster eine neurotrophe Variation des Varicellenvirus von Bedeutung ist und dass andererseits die Entstehung der Varicellenencephalitis mit diesem neurotrophen Virus in Zusammenhang steht.

I.	6 Fälle von Varicellen	Blaseninhalt überimpft auf 8 Affen (kulturell steril, Cornealversuch neg.)	Keine Encephalopathie
II.	1 Fall Herpes zoster (Kind Schn.) 18 Tage später 1 Kind Varicellen (Kind Ma.)	Blaseninhalt (kult. steril, Cornealversuch neg.) 1. Tag d. Eruption überimpft 1 Affe 2. „ „ „ „ 1 „ 3. „ „ „ „ 1 „	Encephalopathie + + +
III.	1 Fall Herpes zoster (Kind Lu.) keine Übertragung	Blaseninhalt (kult. steril, Cornealversuch neg.) 1. Tag d. Eruption überimpft 1 Affe	Encephalopathie +

H: 9.

## Le dolichocolon chez l'enfant.

Par E. CASSOUTE.

Professeur de Clinique Médicale Infantile à la Faculté de Marseille.

J'ai déjà attiré l'attention<sup>1</sup> sur la rareté des observations concernant le dolichocolon infantile alors que de nombreux travaux ont été publiés sur le dolichocolon de l'adulte.

Tout en admettant que cette malformation puisse avoir un caractère évolutif, il serait surprenant qu'en raison de la longueur proportionnellement assez marquée de l'intestin chez l'enfant, le dolichocolon de l'adulte n'ait pas assez souvent une origine remontant à la première enfance.

J'ai également acquis la conviction que le mégacolon si bien décrit par les classiques est beaucoup moins fréquent que le dolichocolon.

Partant de cette idée, j'ai systématiquement procédé à des examens radiologiques au moyen du lavement opaque chez les enfants présentant des troubles intestinaux tels que constipation, poussées colitiques, douleurs localisées, principalement au niveau des angles coliques, et dans plusieurs cas, j'ai pu constater la présence d'allongements du gros intestin, du descendant en particulier, avec des condures, des boucles, des accollements.

Dans une thèse récente<sup>2</sup>, mon interne GUEIRARD, a publié l'ensemble de ces recherches. Elles nous ont permis de distinguer le dolichocolon pathologique et le dolichocolon simple.

Le premier paraît assez fréquent chez l'enfant et surtout dans les premiers mois de l'existence où l'intestin est proportionnellement plus long que celui de l'adulte, cette longueur pouvant être sensiblement égale à la taille et pouvant même la dépasser sensiblement.

Dans ces conditions le colon paraît être à l'étroit dans le bassin et forme des anses flexueuses et coudées.

<sup>1</sup> Société de Médecine de Marseille, avril 1931.

<sup>2</sup> Contribution à l'étude du dolichocolon chez l'enfant, thèse de Marseille, janvier 1933.

Par la suite le bassin se développant plus rapidement que l'intestin, celui-ci prend progressivement sa place.

Mais cette longueur peut dans certains cas rester anormale et évoluer, dès l'enfance, et à plus forte raison à l'âge adulte, dans le sens du dolichocolon pathologique.

Le dolichocolon pathologique peut-il être congénital? C'est là un point difficile à résoudre car dans les premiers mois, les signes anormaux qui contribuent à former le syndrome, notamment les douleurs, localisées ou non, sont malaisées à reconnaître. Personnellement je n'en ai pas encore observé.

Les *signes cliniques* qui peuvent orienter le diagnostic sont loin d'être caractéristiques, mais la réunion de quelques uns d'entre eux est suffisante pour provoquer l'examen radiologique après lavement opaque.

Le signe le plus fréquent est:

1°. la *constipation*, le plus souvent opiniâtre, à type continue et résistant aux traitements habituels. Quelquefois cette constipation peut être suivie de périodes normales ou bien de réaction colitiques avec débâcles diarrhéiques. On retrouve fréquemment chez l'enfant le transit anarchique décrit par certains auteurs, chez l'adulte, c'est-à-dire une évacuation retardée en certains points, presque toujours au niveau des condures et des accolements, ou bien une évacuation normale ou accélérée.

Lorsque l'enfant est en âge de pouvoir se faire comprendre, il accuse des *douleurs abdominales* dont les sièges les plus habituels sont localisés aux angles coliques, au niveau du cœcum ou autour de l'ombilic. Quelquefois ces douleurs sont vagues; elles se présentent sans horaire fixe ou sont nettement post prandiales.

2°. *L'aérocolie* est constante, nous l'avons toujours trouvée, on la reconnaît au ballonnement et au météorisme abdominal.

3°. Les *signes radiologiques* sont semblables à ceux qui ont été décrits chez l'adulte, ils permettent de reconnaître la forme de l'anomalie, de la localiser aux différents segments du colon, d'apprécier enfin la tonicité, l'excitabilité ou la mobilité des anses anormales.

En dehors de ces signes qui constituent le trépied du dolichocolon, on note fréquemment des troubles dyspeptiques, de la

céphalalgie et surtout des modifications de l'état général affectant le type *pseudo bacillaire*. C'est même en raison de cet état général déficient que les parents conduisent leurs enfants à la consultation.

La *colite* est souvent notée dans les antécédents, une gastro-entérite du jeune âge comme nous l'avons observée dans trois cas ayant laissé par la suite de la colite; ou bien l'inflammation chronique de l'intestin est au contraire une complication provenant du contact prolongé des fèces avec la muqueuse intestinale.

Le *polapsus rectal* peut provenir des efforts de défécation ou du relâchement des moyens de fixité du rectum, en relation avec une atonie musculaire.

Indiquons encore à propos d'atonie musculaire, la coïncidence du dolichocolon avec le *rachitisme*. Mr. MARFAN a déjà signalé l'allongement et l'atonie de l'intestin dans le rachitisme.

Dans une de nos observations nous avons noté un dolichocolon chez un enfant présentant un syndrome pouvant être rattaché à la *maladie coeliaque*.

Enfin dans deux cas nous avons pu établir une relation entre le dolichocolon et l'appendicite chronique. Il n'est pas toujours possible de pouvoir alors préciser quel est le premier en date du dolichocolon ou de l'appendicite, notre impression est plutôt que l'inflammation de l'appendice succède à la stase résultant du dolichocolon.

Nous pensons de plus que le diagnostic différentiel des deux affections n'est pas possible sans un examen sous l'écran, surtout si l'on tient compte des localisations hautes ou para ombilicales de la douleur dans les deux cas.

Nous n'avons pas la prétention dans cette simple communication d'avoir épuisé la question du dolichocolon infantile. Nous avons voulu simplement attirer l'attention des pédiatres sur une affection que nous croyons beaucoup plus fréquente chez l'enfant qu'on ne l'a supposé jusqu'à ce jour.

## SUBJECT INDEX.

	Page.
Acid-base equilibrium, influence of apples on . . . . .	219
Aerodynia, intradermic reaction in . . . . .	157
Age, sex and season, importance of for diseases of childhood . . . . .	232
Alimentary toxicosis, continuous intravenous therapy in . . . . .	546
»    »    treatment of . . . . .	542
Alimentary tuberculosis, pathology of, etc. . . . .	488
Alkalosis, etc., in infantile tetany . . . . .	580
Allergy:	
discussion on . . . . .	105
heredity and . . . . .	152
immunity and . . . . .	281
in infectious diseases . . . . .	19
non-infectious, clinical studies . . . . .	36
pathological studies in bacterial . . . . .	1
Amino-nitrogen, elimination in urine . . . . .	209
Amyloidosis . . . . .	176
Anaemia and reticulosis . . . . .	511
Anatoxin, diphtheritic, immunity value of . . . . .	429
Anti-rachitis, fate of in body . . . . .	467
Apples, influence on acid-base equilibrium . . . . .	219
Artificial feeding, progress in methods of . . . . .	526
Asthma, infantile, spasmophilic element in . . . . .	588
Basal metabolism	
in splenomegaly . . . . .	189
in hypersensitive conditions . . . . .	143
Bones and teeth, chemical and histological studies of in new born . . . . .	459
Breast milk:	
expressed, feeding with . . . . .	521
passage into of certain substances . . . . .	539
Cerebral hypertension in chronic nephritis . . . . .	211
Chickenpox, encephalopathy, experiments on . . . . .	606
Child welfare and maternity care in Italy . . . . .	277
Colon, malformation of . . . . .	613
Congenital hypertrophy of liver . . . . .	275

	Page.
Convulsions, in early infancy, aetiology of . . . . .	572
Croup, suction in . . . . .	404
Deficiency states and milk . . . . .	392
Diabetes, renal and renal rickets . . . . .	479
Diastolization, for nasal blockage . . . . .	246
Diphtheria:	
anatoxin, immunizing value of . . . . .	429
experiments with serum on animals . . . . .	423
heart failure in . . . . .	414
malignant, human serum in . . . . .	433
Dolichocolon . . . . .	613
Eczema, infantile, treatment of . . . . .	147
Egypt, prevalence of rickets in . . . . .	443
Encephalopathies in metabolic disorders . . . . .	601
Encephalopathy, chickenpox, experiments on . . . . .	606
Enterococcal sensitization . . . . .	145
Epilepsy, prognosis and treatment . . . . .	566
Fatigue and malnutrition . . . . .	138
Fat metabolism in infants . . . . .	165
Febrile temperatures, qualitative differences in . . . . .	135
Feeding, artificial, progress in methods of . . . . .	526
Fruit, physico-chemical properties of, etc. . . . .	219
Glycocol in treatment of progressive muscular dystrophy . . . . .	593
Glycogen, metabolism, disturbances in . . . . .	162
Gurwitz phenomena in childhood . . . . .	243
Haemoglobin metabolism in serum disease . . . . .	501
Heart failure in diphtheria . . . . .	414
Heine-Medin disease, ultravirus for treatment of . . . . .	589
Heredity and allergy . . . . .	152
Hydrogen ion concentration in urine in infancy . . . . .	207
Hypertrophic pyloric stenosis, familial and late . . . . .	562
Hypertrophy of liver, congenital . . . . .	275
Hypersensitive conditions, basal metabolism in . . . . .	143
Hypertension cerebral, in chronic nephritis . . . . .	211
Immunity and allergy . . . . .	281
Infantile eczema, treatment of . . . . .	147
Intravenous therapy, continuous, in alimentary toxicosis . . . . .	546
Iodine in blood in rickets . . . . .	473
Iron metabolism in childhood . . . . .	507
Italy, maternity and child welfare in . . . . .	277
Liver, congenital hypertrophy of . . . . .	275
Malnutrition and fatigue . . . . .	138
Maternity and child welfare in Italy . . . . .	277
Measles, studies in . . . . .	408

	Page.
Meningococcal septicaemia . . . . .	160
Metabolic disorders, encephalopathies in . . . . .	601
Metabolism	
fat, in infants . . . . .	165
glycogen, disturbances of . . . . .	162
of haemoglobin, in serum disease . . . . .	501
iron, in childhood . . . . .	507
Milk:	
deficiency states, and . . . . .	392
discussion on diseases conveyed by, etc. . . . .	369
diseases conveyed by . . . . .	286
modifications of protein and fat, etc. . . . .	381
prescorbutic conditions and . . . . .	376
prophylaxis of diseases conveyed by . . . . .	324, 344
saprophytes of . . . . .	299
Muscular dystrophy, progressive, glycozell in treatment of . . . . .	593
Myxoedema, in childhood, thyroid treatment . . . . .	213
Nasal blockage, treatment by diastolization . . . . .	246
Nephritis, chronic, cerebral hypertension in . . . . .	211
Nephrosis, and sinusitis . . . . .	249
Newly-born, ovarian hormones, effect on . . . . .	277
Ovarian hormones, effect on newly-born . . . . .	227
Phosphorus, retention, etc., in infantile tetany . . . . .	580
Poliomyelitis, ultra-virus for treatment of . . . . .	589
Prophylaxis, of tuberculosis . . . . .	485
Pyloric stenosis, familial and late . . . . .	562
Rickets:	
fate of anti-rachitics in body . . . . .	467
interference with specific healing of . . . . .	447
iodine in blood in . . . . .	473
prevalence in Egypt . . . . .	422
renal and renal diabetes . . . . .	479
thyroid in pathogenesis of . . . . .	473
Renal rickets, and renal diabetes . . . . .	479
Reticulosis and anaemia . . . . .	511
Scurvy, prescorbutic conditions and milk . . . . .	376
Season, sex and age, importance of for diseases of childhood . . . . .	232
Sensitization to enterococci . . . . .	145
Septicaemia, from meningococcus . . . . .	160
Serum, adult in whooping cough . . . . .	400
Serum disease, haemoglobin metabolism in . . . . .	501
Serum, human, in malignant diphtheria . . . . .	433
Sex, season and age, importance of for diseases of childhood . . . . .	232
Sinusitis in nephrosis . . . . .	249



	Page.
Spasmophilic element in infantile asthma . . . . .	588
Splenomegaly, basal metabolism in . . . . .	189
»Spleno-pneumonic» type of tuberculosis . . . . .	492
Syphilis, in third generation . . . . .	498
Teeth and bones, chemical and histological studies of in new born . . . . .	459
Tetany, infantile, phosphorus retention and alkalosis in . . . . .	580
Thyroid in pathogenesis of rickets, etc. . . . .	473
Thyroid gland treatment in myxoedema in childhood . . . . .	213
Toxicosis:	
alimentary, continuous intravenous therapy of . . . . .	546
alimentary, treatment of . . . . .	542
Tuberculosis:	
pathology, etc. of alimentary . . . . .	488
prophylaxis of . . . . .	485
»spleno-pneumonic» type . . . . .	492
Ultra-violet	
light, and elimination of amino-nitrogen in urine . . . . .	209
radiation, Gurwitz phenomena . . . . .	243
Ultra-virus in Heine-Medin disease . . . . .	589
Urine:	
elimination of amino-nitrogen in . . . . .	209
hydrogen-ion concentration in . . . . .	207
Varicella, encephlopathy, experiments on . . . . .	606
Whooping-cough, specific adult serum in . . . . .	400

## INDEX OF SPEAKERS IN ALPHABETICAL ORDER.

- H. R. H. The Duke of York xxix.  
 Allaria, G. B. 324.  
 Armand-Delille, P. F. 491, 492.  
 Baar, H. 413, 433, 578, 587, 600.  
 Barla-Szabó, J. 589.  
 Barlow, Sir Thomas xxxii, xxxvii.  
 Beck, A. 593.  
 Benedict, H. 433.  
 Bernfeld, A. 246.  
 Bessau, G. 299.  
 Blechmann, G. 157.  
 Bock, H. 386, 488, 492.  
 Bogin, M. 176.  
 Bormann, von 423.  
 Briskas, S. 143.  
 Cassoute, E. 613.  
 Ceresole, E. 152.  
 Clément, R. 143.  
 Cohen, C. xxxix, 160.  
 Collis, W. R. F. 105, 497.  
 Creveld, S. van 162.  
 Davison, W. C. 387.  
 Debré, R. 123, 423.  
 Deering, H. 473.  
 De Toni, G. 113, 479.  
 Dreyfus-Sée, G. 539, 588.  
 Drucker, P. 587.  
 Duzár, J. 391.  
 Eckstein, A. 571, 601, 606.  
 Epstein, B. 521.  
 Ernberg, H. 108.  
 Fanconi, G. 579, 600.  
 Fauli, M. 207.  
 Feer, E. 152, 372.  
 Feierabend, 429.  
 Feldman, W. M. 403, 578.  
 Frank, M. 227, 232.  
 Frontali, G. 381.  
 Gittins, R. J. 511.  
 Giuffré, M. 207, 209.  
 Graham, S. 572.  
 Grayzel, H. G. 176.  
 Greenwald, H. M. 276.  
 Gröer, F. von 111.  
 Hamburger, F. 18, 491, 571.  
 Hamill, J. M. 369.  
 Hess, A. F. 246, 467, 479.  
 Holt, L. E. 165.  
 Huguenin, R. 492.  
 Jacobi, M. 176.  
 Jemma, R. 277.  
 Jundell, I. xxxvii, 398, 400, 403.  
 Karelitz, S. 546, 579.  
 Kirk, C. M. 165.  
 Kiss, P. von 414, 600.  
 Kohn, J. L. 273, 407.  
 Kramer, B. 164, 176, 458, 466, 579.  
 Krompaszky, T. 232.  
 Lapage, C. P. 152.

- Lardé 539.  
 Leconte, A. 157.  
 Lereboullet, P. 344.  
 Lesné, E. 143, 539.  
 Lestocquoy, A. 492.
- Mai, H. 243.  
 Marynowska-Kaulbersz, H. 219.  
 Maule, C. 446.  
 Mercurio, R. 281.  
 Monrad, S. xxxvii, 374, 566, 572.  
 Montlaur, H. 145, 157.  
 Montlaur, J. 145.  
 Morris, N. 580.  
 Mouriquand, G. 392.
- Nabarro, D. 498.  
 Nitschke, A. 473, 585.  
 Nobécourt, P. 211.  
 Nobel, E. 213, 422.  
 Noeggerath, C. 396, 572, 585.
- Papp, C. 408.  
 Péhu, M. 36, 147.  
 Petrányi, G. 135, 399.  
 Pettersson, A. 286.  
 Pickworth, F. A. 274.  
 Pincherle, M. 501.  
 Prochazka, J. 429.
- Rademaker, G. A. 571.  
 Ratner, B. 128.  
 Rich, A. R. 1, 133.
- Rietschel, H. 423.  
 Rohmer, P. 376.  
 Ruskin, S. L. 249, 274.
- Sabri, I. A. 442, 446.  
 Saxl, O. 542.  
 Schick, B. 561.  
 Schlutz, F. W. 138.  
 Schreiber, G. 562.  
 Senin 501.  
 Spolverini, L. xxxix, 398, 526.  
 Still, G. F. xxx, xxxvii, xxxix.
- Tallerman, K. 560.  
 Thoenes, F. 507.  
 Thomazi, P. 485.  
 Tidwell, H. C. 165.  
 Topper, A. 189.  
 Toverud, G. 459.  
 Toverud, K. U. 459, 467, 578.
- Vidal, S. 145.
- Warshall, H. B. 176.  
 Wieland, E. 446, 458.  
 Willebrand, H. von 404.  
 Woringer, P. 36, 147, 586, 606.  
 Wright, H. P. 390.
- Ylppö, A. 232, 275, 561.  
 Young, Sir Hilton, H. M. Minister  
 of Health xxxvii.